

* NOTICES *

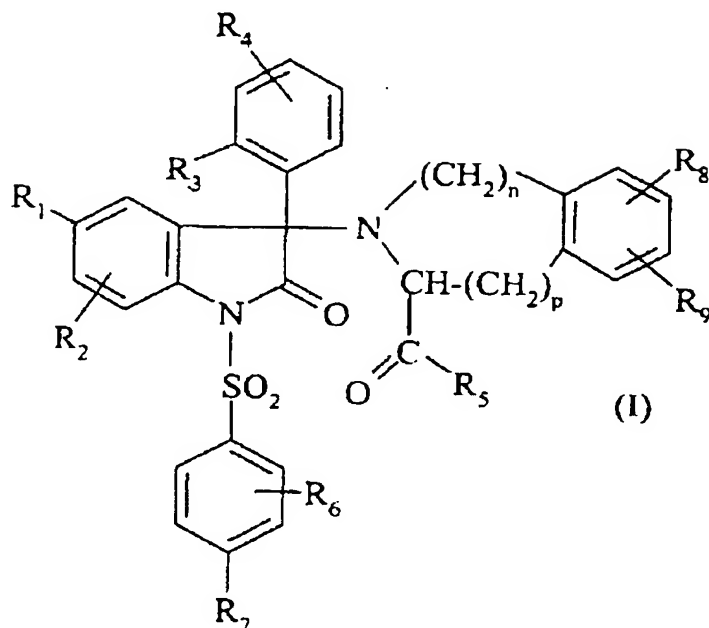
JPO and NCIPJ are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula: [Formula 1]



- n is 0, 1, or 2 among [type, p is 0, 1, or 2, and the sum of n+p is equal to 1 or 2;
- R1 --- halogen atom; (C1-C4) --- alkyl; (C1-C4) --- alkoxy; --- trifluoromethyl radical; or a trifluoro methoxy group --- expressing ---;
- R2 --- hydrogen atom; --- halogen atom; (C1-C4) --- alkyl; (C1-C4) --- or [expressing alkoxy; or a trifluoromethyl radical] ---;
- Otherwise, R2 is at least in 6- of an Indore-2-ON ring, and R1 and R2 become together and they express the trimethylene radical of bivalence.;
- R3 --- halogen atom; --- hydroxy; (C1-C2) --- alkyl; (C1-C2) --- alkoxy; or a trifluoro methoxy group --- expressing ---;
- R4 --- hydrogen atom; --- halogen atom; (C1-C2) --- or [expressing alkyl; or (C1-C2) ARUKOKISHI] ---;
- Otherwise, R4 is at least in 3- of phenyl, and R3 and R4 become together and they express a methylene dioxy radical.;

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2003-525287
(P2003-525287A)

(43) 公表日 平成15年8月26日 (2003.8.26)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード (参考)
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4725		A 6 1 K 31/4725	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/18		A 6 1 P 1/18	
3/04		3/04	
3/10		3/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-563508(P2001-563508)
(86) (22) 出願日 平成13年2月22日 (2001.2.22)
(85) 翻訳文提出日 平成14年8月21日 (2002.8.21)
(86) 国際出願番号 P C T / F R 0 1 / 0 0 5 0 9
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 6 4 6 6 8
(87) 国際公開日 平成13年9月7日 (2001.9.7)
(31) 優先権主張番号 0 0 / 0 2 4 8 8
(32) 優先日 平成12年2月25日 (2000.2.25)
(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 サノフィー-サンテラボ
SANOFI-SYNTHELABO
フランス75013パリ、アヴェニュー・ドゥ・フ
ランス 174番
(72) 発明者 セラデルール ガル, クラウディヌ
フランス, エフ-31750 エスカルゲン,
アヴェニュー デ トロバドア, 45
(72) 発明者 トネル, ベルナール
フランス, エフ-34570 ヴァルハウク,
ロティスメン ル ヴァロン ナンバー3
(74) 代理人 弁理士 野河 信太郎

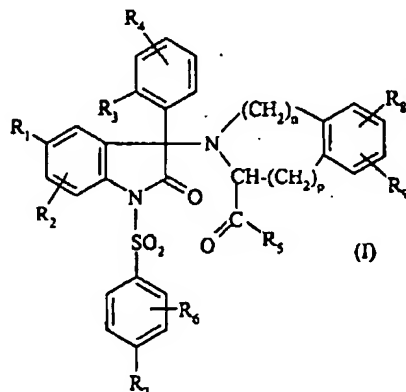
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な 1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン、その製造方法およびそれらを含む医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、V₁、または V_{1a} および V_{1b} の両方のアルギニン-バソプレッシン受容体に対して親和性および選択性を有する、式(I):

【化1】



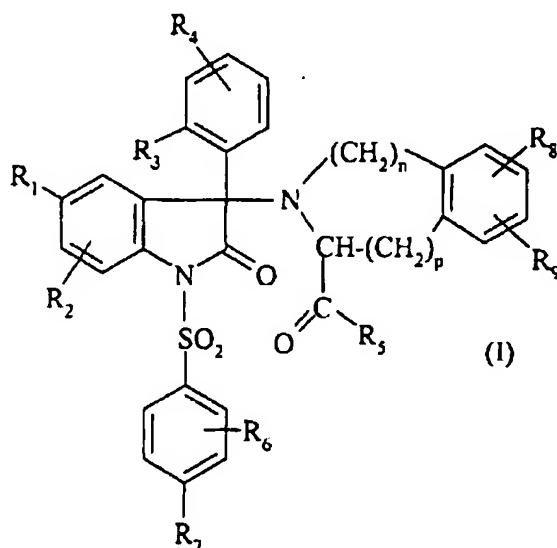
の化合物、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物に関する。本発明は、それらの製造法、それらを製

造するのに有用な式(II)の中間体化合物、それらを含む医薬組成物および医薬製造のためのそれらの使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



【式中、

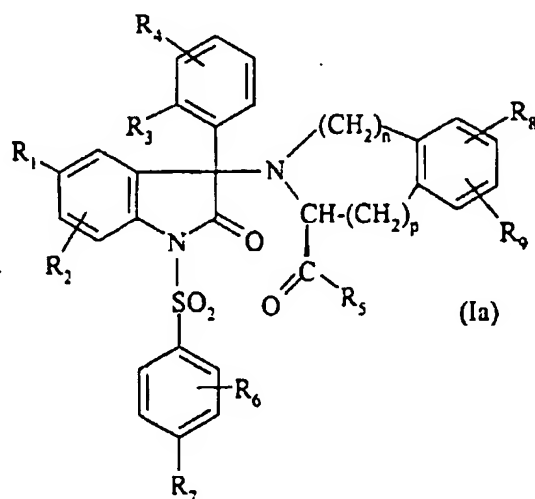
- n は 0、1 または 2 であり、 p は 0、1 または 2 であり； $n + p$ の和は 1 または 2 に等しく；
- R_1 はハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ；トリフルオロメチル基；またはトリフルオロメトキシ基を表わし；
- R_2 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ；またはトリフルオロメチル基を表わすか；
- そうでなければ、 R_2 はインドール-2-オン環の 6-位にあり、かつ R_1 と R_2 は一緒になって二価のトリメチレン基を表わし；
- R_3 はハロゲン原子；ヒドロキシ； (C_1-C_2) アルキル； (C_1-C_2) アルコキシ；またはトリフルオロメトキシ基を表わし；
- R_4 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_2) アルキル；または (C_1-C_2) アルコキシを表わすか；
- そうでなければ、 R_4 はフェニルの 3-位にあり、かつ R_3 と R_4 は一緒になってメチレンジオキシ基を表わし；

- の化合物、ならびにその溶媒和物および/または水和物。

【請求項 2】 光学的に純粋な異性体の形態にある請求項 1 に記載の化合物

【請求項3】 式：

【化2】



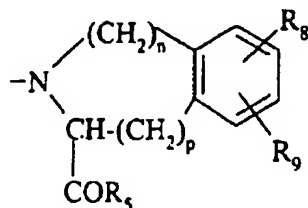
[式中、COR、置換基を有する炭素原子は(S)立体配置を有し、インドール-2-オンの3-位にある炭素原子は(R)立体配置または(S)立体配置のどちらかを有する]

の請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】 左旋性異性体の形態にある請求項 3 に記載の化合物。

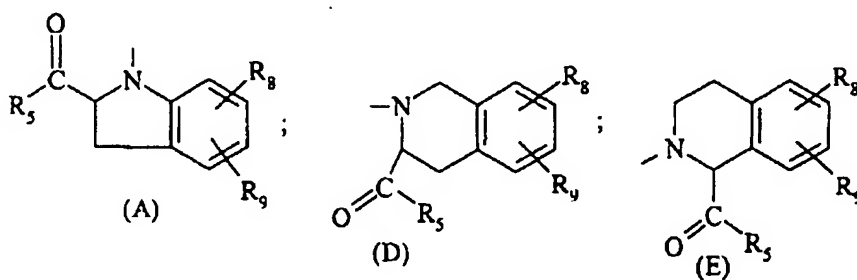
【請求項5】 基：

【化3】



は、基：

【化4】



を表わし、

- R_1 は塩素原子またはメチル基を表わし；
- R_2 は水素原子を表わすか、またはインドール-2-オンの4-または6-位にあり、塩素原子、メチル基もしくはメトキシ基を表わし；
- R_3 はメトキシ基または塩素原子を表わし；
- R_4 は水素原子を表わすか、またはフェニルの3-もしくは4-位にあり、メトキシ基を表わすか；
- そうでなければ、 R_4 はフェニルの3-位にあり、かつ R_3 と一緒にメチレンジオキシ基を表わし；
- R_5 はジメチルアミノ基またはメトキシ基を表わし；
- R_6 はフェニルの2-位にあり、メトキシ基を表わし；
- R_7 はメトキシ基を表わし；
- R_8 および R_9 は水素原子を表わす；

請求項1～4のいずれか一つに記載の化合物、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物。

【請求項6】

- (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；
- (1S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド、左旋性異性体；
- (2S)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキサミド、左旋性異性体；
- (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸のメチルエステル、左旋性異性体；
- (3S)-2-[5,6-ジクロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；
- (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；
- (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-6,7-ジメトキシ-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-3-(1,3-ベンゾジオキサール-4-イル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5,6-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

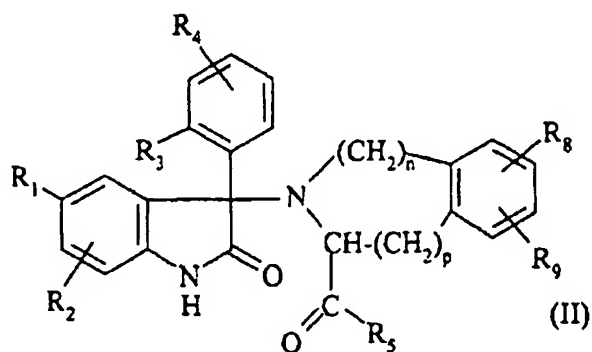
— (3S)-2-[4-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

ならびにその溶媒和物および/または水和物から選択される、請求項5に記載の

化合物。

【請求項7】 式：

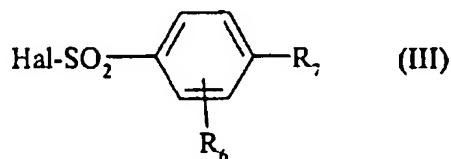
【化5】



【式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 および R_9 は請求項1の式(I)の化合物で定義したとおりである】

の化合物を、式：

【化6】

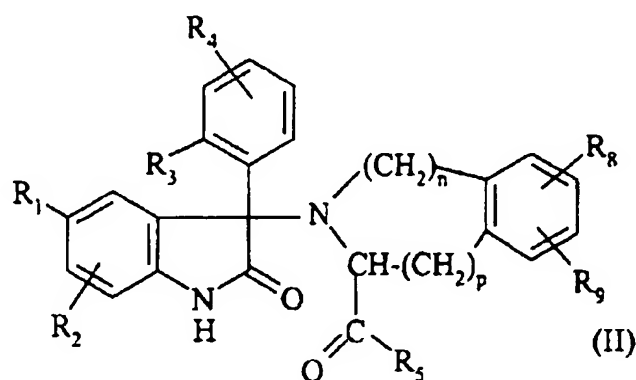


【式中、 R_6 および R_7 は、請求項1の式(I)の化合物で定義したとおりであり、 Hal はハロゲン原子を表わす】

のハライドと、塩基の存在下に反応させることを特徴とする、請求項1に記載の式(I)の化合物、それらの溶媒和物および/またはそれらの水和物の製造方法。

【請求項8】 光学的に純粋な異性体の形態、またはジアステレオ異性体の混合物の形態、またはラセミ混合物の形態にある、式：

【化7】



〔式中、

- n は 0、1 または 2 であり、 p は 0、1 または 2 であり； $n + p$ の和は 1 または 2 に等しく；
- R_1 はハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ；トリフルオロメチル基；またはトリフルオロメトキシ基を表わし；
- R_2 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ；またはトリフルオロメチル基を表わすか；
- そうでなければ、 R_2 はインドール-2-オン環の 6-位にあり、かつ R_1 と R_2 は一緒になって二価のトリメチレン基を表わし；
- R_3 はハロゲン原子；ヒドロキシ； (C_1-C_2) アルキル； (C_1-C_2) アルコキシ；またはトリフルオロメトキシ基を表わし；
- R_4 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_2) アルキル；または (C_1-C_2) アルコキシを表わすか；
- そうでなければ、 R_4 はフェニルの 3-位にあり、かつ R_3 と R_4 は一緒になってメチレンジオキシ基を表わし；
- R_5 はエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基；または (C_1-C_2) アルコキシを表わし；
- R_6 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル；または (C_1-C_4) アルコキシを表わし；
- R_9 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル；または (C_1-C_4) アル

コキシを表わす]

の化合物、およびそれらの無機または有機酸との塩。

【請求項9】 活性成分として、請求項1～6のいずれか一つに記載の化合物、医薬的に許容されるその溶媒和物の一つおよび/またはその水和物の一つを含む医薬組成物。

【請求項10】 アルギニン-バソプレッシンおよび/またはそのV_{1b}受容体、もしくはそのV_{1b}受容体およびそのV_{1b}受容体の時間に関連している病状の治療用薬剤の製造のための、請求項1～6のいずれか一つに記載の化合物、医薬的に許容されるその溶媒和物および/または水和物の使用。

【請求項11】 請求項1～6のいずれか一つに記載の化合物により構成されていることを特徴とする薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明の主題は、新規な1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体、それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物である。

本発明による化合物は、アルギニン-バソプレッシン(AVP) V_{1a} 受容体または V_{1b} および V_{1a} 受容体の両方に対して、親和性および選択性を示す。

【0002】

AVPは、その抗利尿効果および動脈圧調節効果が知られているホルモンである。それは、種々のタイプの受容体: V_1 (V_{1a} 、 V_{1b}) または V_2 を刺激する。これらの受容体は、とりわけ肝臓、血管(冠状、腎臓、脳)、血小板、腎臓、子宮、副腎、膵臓、中枢神経系または脳下垂体にある。AVPは、心臓血管、肝臓、膵臓、抗利尿および血小板凝集効果、ならびに中枢および末梢神経系に対する、また子宮球体に対する効果を表わす。

【0003】

種々の受容体の局在化は、S. Jardら、Vasopressin and oxytocin receptors: an overview, in Progress in Endocrinology, H. ImuraおよびK. Shizurne編、Experta Medica, Amsterdam, 1988, 1183-1188、ならびに次の論文: J. Lab. Clin. Med., 1989, 114 (6), 617-632およびPharmacol. Rev., 1991, 43 (1), 73-108に記載されている。

【0004】

より具体的には、AVP V_{1a} 受容体は、多くの末梢器官および脳の中にある。それらはラットおよびヒトにおいてクローン化され、AVPの公知の効果: 血小板凝集; 子宮収縮; 血管収縮; アルドステロン、コルチゾール、CRF(コルチコトロピン-放出因子)および副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌; 肝臓のグリコーゲン分解、細胞増殖およびAVPの主な中枢効果(低体温、記憶など)の大部分を調節する。

【0005】

V_{1b} 受容体は、当初、ヒトを含む種々の動物種(ラット、豚、牛、羊など)の腺下垂体において特定された(S. Jardら、Mol. Pharmacol., 1986, 30, 171-177;

Y. Arsenijevicら、J. Endocrinol., 1994, 141, 383-391; J. Schwartzら、Endocrinology, 1991, 129 (2), 1107-1109; Y. de Keyserら、FEBS Letters, 1994, 356, 215-220)。それらはA V Pによる副腎皮質刺激ホルモンの放出を刺激し、A C T Hの放出に対するC R Fの効果を増強する(G.E. Gilliesら、Nature, 1982, 299, 355)。視床下部において、V_{1b}受容体もC R Fの直接放出を誘発し(Neuroendocrinology, 1994, 60, 503-508)、これらのいろいろな意味で、ストレス状況に関わっている。

【0006】

これらのV_{1b}受容体は、ラット、ヒトおよびマウスにおいてクローン化され(Y. de Keyser, FEBS Letters, 1994, 356, 215-220; T. Sugimotoら、J. Biol. Chem., 1994, 269 (43), 27088-27092; M. Saitoら、Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, 212 (3), 751-757; S.J. Lolaitら、Neurobiology, 1996, 92, 6783-6787; M.A. Venturaら、Journal of Molecular Endocrinology, 1999, 22, 251-260)、種々の研究(例えば、ハイブリッド化、P C R (ポリメラーゼ連鎖反応) などが、種々の中枢組織(特に、脳、視床下部および腺下垂体)および末梢組織(腎臓、脾臓、副腎、心臓、肺、腸管、胃、肝臓、腸間膜、膀胱、胸腺、脾臓、子宮、網膜、甲状腺など)およびある種の腫瘍(下垂体または肺腫瘍など)における、これら受容体が偏在して局在化していることを明らかにし、これら受容体の生化学的および/または病理学的な役割ならびに種々の疾病における潜在的な関与を示唆している。

【0007】

一例として、ラットにおける研究は、A V PがV_{1b}受容体を介して、脾臓内分泌腺を調節し、インシュリンおよびグルカゴンの分泌(B. Leeら、Am. J. Physiology, 269 (Endocrinol. Metab. 32), E1095-E1100, 1995)、またはA V Pの局所的な合成サイトである副腎髄質においてカテコールアミン類の生成(E. Grazziniら、Endocrinology, 1996, 137 (a), 3906-3914)を刺激することを示している。したがって、後者の組織において、A V Pを分泌し、この理由により高血圧症の原因であり、アンジオテンシン-I I 受容体拮抗剤および変換酵素インヒビターに抵抗するカテコールアミンの持続的生成をもたらす、副腎の褐色細胞腫のいく

つかのタイプにおいて、A V Pはこれらの受容体を介して非常に重要な役割を有しているであろう。副腎皮質は、グルコーおよびミネラルコルチコイド(アルドステロンおよびコルチゾール)の生成に関与するV_{1a}受容体が豊富でもある。これらの受容体を介して、A V P(循環している、または局所的に合成される)は、アンジオテンシン-I Iと比較できる効果を伴うアルドステロンの生成をもたらすことができる(G. Guillonら、*Endocrinology*, 1995, 136 (3), 1285-1295)。コルチゾールはA C T H、すなわちストレスホルモンの生成の強力な調節剤である。

【0008】

最近の研究は、副腎が、骨髄の細胞により運搬されるV_{1b}および/またはV_{1a}受容体の活性化を介して、C R Fおよび/またはA C T Hを直接放出する能力があることも示した(G. Mazzocchiら、*Peptides*, 1997, 18(2), 191-195; E. Grazziniら、*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 (6), 2195-2203)。

【0009】

V_{1b}受容体は、場合によってはクッシング症候群となる、ある種の下垂体腫瘍およびある種の気管支(小細胞肺癌またはSCLC)、膵臓、副腎および甲状腺癌である、A C T H-分泌腫瘍のための標識と見なされてもいる(J. Bertheratら、*Eur. J. Endocrinol.*, 1996, 135, 173; G.A. Wittertら、*Lancet*, 1990, 335, 991-994; G. Dicksteinら、*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 (8), 2934-2941)。V_{1a}受容体は、それらの部分のために、小細胞肺癌(SCLC)のためのより特異的な標識である(P.J. Wollら、*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 164 (1), 66-73)。したがって、本発明の化合物は、早期段階における、明らかな診断用ツールであり、これら腫瘍の増殖および検出における新規な診断的アプローチをも提供する(放射性同位体元素を用いる標識化; S P E C T(単一光子放射形コンピュータ断層撮影); P E Tスキャン(陽電子放射形断層撮影スキャナー))。

【0010】

胃および消化管におけるV_{1b}受容体のメッセンジャーの豊富な存在は、コレシストキニン、ガストリンまたはセクレチンのような消化管ホルモンの放出において、この受容体を介するA V Pの関与を示唆する(T. Sugimotoら、*Molecular cl*

oning and functional expression of V_{1b} receptor gene, in Neurohypophysis : Recent Progress of Vasopressin and Oxytocin Research; T. Saito, K. KurakawaおよびS. Yoshida編、Elvesier Science, 1995, 409-413)。

【0011】

1,3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン誘導体は、アルギニン-バソプレッシンおよび/またはオキシトシン受容体のリガンドとして、いくつかの特許出願に開示されている：特許出願WO93/15051、EP636608、EP636609、WO95/18105、WO97/15556およびWO98/25901が挙げられる。

今日まで、アルギニン-バソプレッシン V_{1b} 受容体、または V_{1b} および V_{1a} 受容体の両方に対して親和性ならびに選択性を有する非ペプチド化合物は知られていなかった。

【0012】

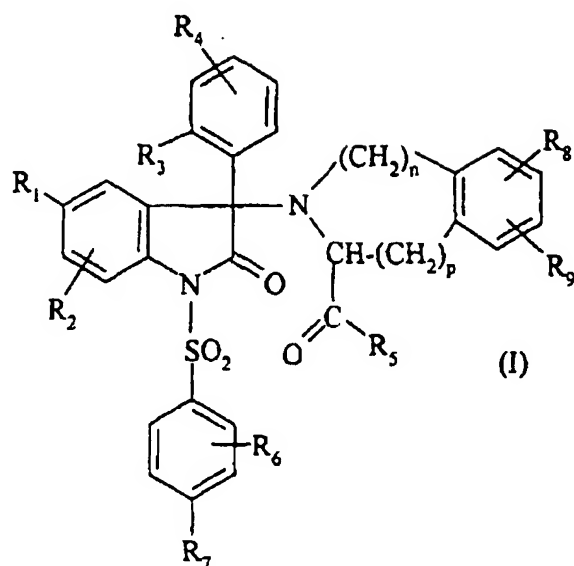
新規な1,3-ジヒドロ-2 H-インドール-2-オン誘導体が、アルギニン-バソプレッシン V_{1b} 受容体または V_{1b} および V_{1a} 受容体の両方に親和性および選択性を示すことがここに見出された。

これらの化合物は、アルギニン-バソプレッシンおよび/または V_{1b} 受容体あるいは V_{1b} 受容体および V_{1a} 受容体の両方が関連しているいかなる病気、とりわけ、心臓血管系、例えば高血圧、中枢神経系、例えばストレス、不安、鬱病、強迫神経症もしくはパニック発作、腎臓系統または胃系統の症状の治療または予防、ならびに小細胞肺癌、肥満、I I 型糖尿病、インシュリン抵抗性、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、クッシング症候群またはストレスおよび慢性ストレス症状から生じる病気の治療用薬剤の製造のために用いられ得る。

【0013】

したがって、その観点の一つによれば、本発明の主題は、式：

【化8】



〔式中、

- n は0、1または2であり、 p は0、1または2であり； $n + p$ の和は1または2に等しく；
- R_1 はハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ；トリフルオロメチル基；またはトリフルオロメトキシ基を表わし；
- R_2 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ；またはトリフルオロメチル基を表わすか；
- そうでなければ、 R_2 はインドール-2-オン環の6-位にあり、かつ R_1 と R_2 は一緒になって二価のトリメチレン基を表わし；
- R_3 はハロゲン原子；ヒドロキシ； (C_1-C_2) アルキル； (C_1-C_2) アルコキシ；またはトリフルオロメトキシ基を表わし；
- R_4 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_2) アルキル； (C_1-C_2) アルコキシを表わすか；
- そうでなければ、 R_4 はフェニルの3-位にあり、かつ R_3 と R_4 は一緒になってメチレンジオキシ基を表わし；
- R_5 はエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基；または (C_1-C_2) アルコキシを表わし；

- R_6 は (C_1-C_4) アルコキシを表わし；
- R_7 は (C_1-C_4) アルコキシを表わし；
- R_8 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル；または (C_1-C_4) アルコキシを表わし；
- R_9 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル；または (C_1-C_4) アルコキシを表わす]

の化合物、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物である。

【0014】

式(I)の化合物は、少なくとも2つの不斉炭素原子を含む。式(I)の化合物の光学的に純粋な異性体、およびいかなる割合のそれらの混合物も、本発明の一部をなす。

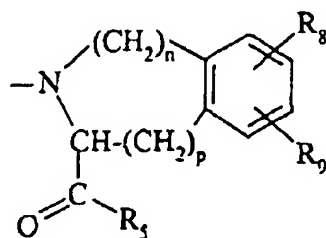
「ハロゲン原子」という用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素原子を意味するものと理解される。

「アルキル」という用語または「アルコキシ」という用語はそれぞれ、直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたはアルコキシ基をそれぞれ意味するものと理解される。

【0015】

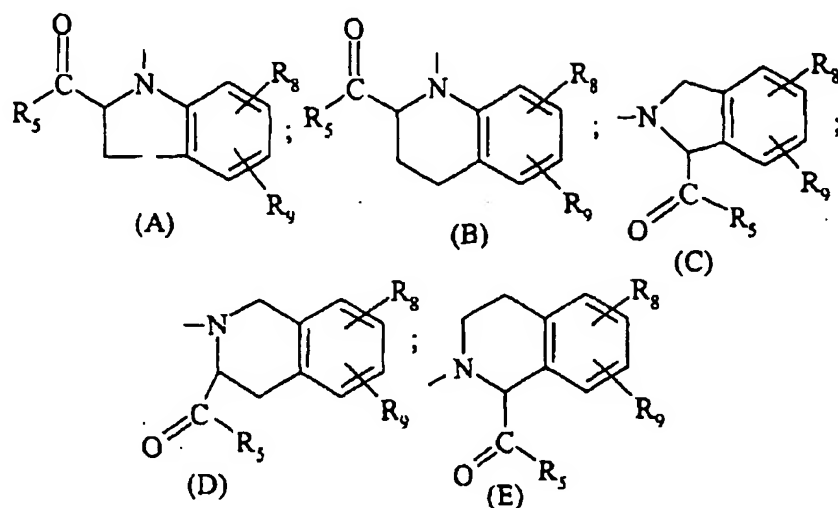
式(I)の化合物において、基：

【化9】



は、次の基の一つを表わす。

【化10】



【0016】

本発明によれば、好ましいのは、式(I)：

- n は0、1または2であり、 p は0、1または2であり； $n + p$ の和は1または2に等しく；
- R_1 はハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル；トリフルオロメチル基；またはトリフルオロメトキシ基を表わし；
- R_2 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ；またはトリフルオロメチル基を表わすか；
- そうでなければ、 R_2 はインドール-2-オン環の6-位にあり、かつ R_1 と R_2 は一緒になって二価のトリメチレン基を表わし；
- R_3 はハロゲン原子；ヒドロキシ； (C_1-C_2) アルコキシを表わし；
- R_4 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_2) アルキル；または (C_1-C_2) アルコキシを表わすか；
- そうでなければ、 R_4 はフェニルの3-位にあり、かつ R_3 と R_4 は一緒になってメチレンジオキシ基を表わし；
- R_5 はエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基；または (C_1-C_2) アルコキシを表わし；
- R_6 は (C_1-C_4) アルコキシを表わし；

- R_7 は(C₁-C₄)アルコキシを表わし；
- R_8 は水素原子を表わし；
- R_9 は水素原子を表わす；

の化合物、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物である。

【0017】

本発明によれば、(A)、(D)または(E)基を有する式(I)の化合物が好ましい。

。

本発明によれば、 R_1 が塩素原子、メチル基またはトリフルオロメトキシ基を表わす式(I)の化合物が好ましい。

本発明によれば、 R_2 が水素原子を表わすか、またはインドール-2-オンの4-もしくは6-位にあり、塩素原子、メチル基、メトキシ基またはトリフルオロメチル基を表わす式(I)の化合物が好ましい。

本発明によれば、 R_3 が塩素原子またはメトキシ基を表わす式(I)の化合物が好ましい。

【0018】

本発明によれば、 R_4 が水素原子を表わすか、またはフェニルの3-もしくは4-位にあり、メトキシ基を表わすか；あるいは、 R_4 がフェニルの3-位にあり、 R_5 と一緒にメチレンジオキシ基を表わす式(I)の化合物が好ましい。

本発明によれば、 R_5 がジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基またはメトキシ基を表わす式(I)の化合物が好ましい。

【0019】

本発明によれば、 R_6 がフェニルの2-位にあり、メトキシ基を表わす式(I)の化合物が好ましい。

本発明によれば、 R_7 がメトキシ基を表わす式(I)の化合物が好ましい。

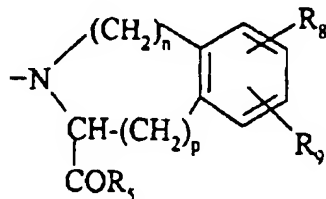
本発明によれば、 R_8 および R_9 がそれぞれ水素原子を表わす式(I)の化合物が好ましい。

【0020】

より好ましいものは、式(I)：

- 基

【化11】



が、(A)、(D)または(E)基を表わし；

- R_1 が塩素原子またはメチル基を表わし；
- R_2 が水素原子を表わすか、またはインドール-2-オンの4-もしくは6-位にあり、塩素原子、メチル基またはメトキシ基を表わし；
- R_3 がメトキシ基または塩素原子を表わし；
- R_4 が水素原子を表わすか、またはフェニルの3-もしくは4-位にあり、メトキシ基を表わすか；
- そうでなければ、 R_4 がフェニルの3-位にあり、かつ R_3 と一緒にメチレンジオキシ基を表わし；
- R_5 がジメチルアミノ基またはメトキシ基を表わし；
- R_6 がフェニルの2-位にあり、メトキシ基を表わし；
- R_7 がメトキシ基を表わし；
- R_8 および R_9 が水素原子を表わす；

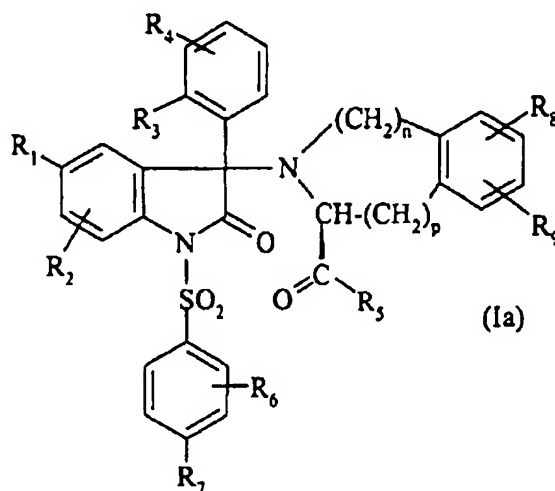
化合物、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物である。

【0021】

本発明によれば、光学的に純粋な異性体の形態にある式(I)の化合物が好ましい。

より具体的には、COR₅置換基をもつ炭素原子が、(S)立体配置を有し、インドール-2-オンの3-位にある炭素原子が、(R)立体配置または(S)立体配置のどちらかを有する、式：

【化12】



[式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、式(I)の化合物で定義したとおりである]

の化合物の光学的に純粋な異性体が好ましい。

式(Ia)の化合物の左旋性異性体が特に好ましい。

【0022】

次の化合物：

— (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (1S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (2S)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸のメチルエステル、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5,6-ジクロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-6,7-ジメトキシ-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-3-(1,3-ベンゾジオキサール-4-イル)-1-[(2,

4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5,6-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S)-2-[5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

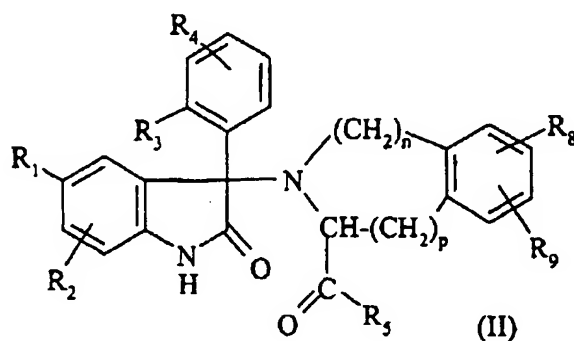
— (3S)-2-[4-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物が特に好ましい。

【0023】

もう一つの観点によれば、本発明の主題は、式：

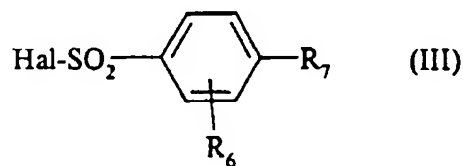
【化13】



〔式中、n、p、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₈およびR₉は、式(I)の化合物で定義したとおりである〕

の化合物を、式：

【化14】



[式中、 R_6 および R_7 は式(I)の化合物で定義したとおりであり、Halはハロゲン原子を表わす]

のハライドと、塩基の存在下に反応させることを特徴とする、式(I)の化合物、それらの溶媒和物および/またはそれらの水和物の製造方法である。

【0024】

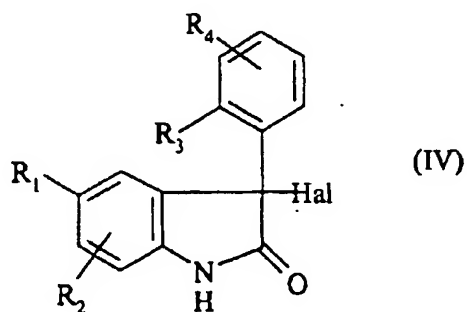
この反応は、金属水素化物、例えば水素化ナトリウム、またはアルカリ金属アルコキサイド、例えばカリウム *tert*-ブトキサイドのような強塩基の存在下に、*N,N*-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランのような無水溶媒中、 $-70^{\circ}\text{C} \sim +60^{\circ}\text{C}$ の間の温度で行なわれる。この反応は、好ましくは $\text{Hal} = \text{Cl}^-$ である式(III)の化合物を用いて行なわれる。

このようにして得られる式(I)の化合物は、次いで反応混合物から分離し、従来の方法に従って、例えば、結晶化またはクロマトグラフィーにより精製することができる。

【0025】

式(II)の化合物は、式：

【化15】

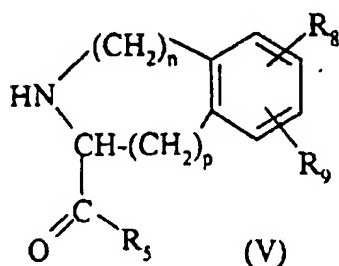


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式(I)の化合物で定義したとおりであり、H

a 1 はハロゲン原子、好ましくは塩素または臭素を表わす]

の3-ハロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物と、式：

【化16】



[式中、n、pならびにR₅、R₈およびR₉は式(I)の化合物で定義したとおりである]

の化合物との反応により製造される。この反応は、ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンのような塩基の存在下に、ジクロロメタン、クロロホルムもしくはテトラヒドロフランまたはこれらの溶媒の混液のような不活性溶媒中、室温から溶媒の還流点の間の温度で行なわれる。

【0026】

式(III)の化合物は公知であるか、またはEP0469984BおよびWO95/18105に開示されているような公知方法により製造される。例えば、式(III)の化合物は、対応するベンゼンスルホン酸またはそれらの塩、例えばそれらのナトリウムもしくはカリウム塩のハロゲン化により製造され得る。この反応は、オキシ塩化リン、チオニルクロライド、三塩化リン、三臭化リンもしくは五塩化リンのようなハロゲン化剤の存在下に、溶媒を用いずに、またはハロゲン化された炭化水素もしくはN,N-ジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、-10℃～200℃の間の温度で行なわれる。

【0027】

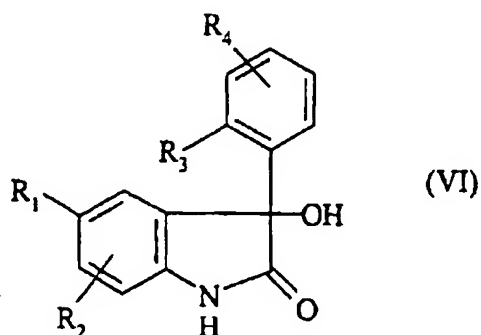
2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライドは、J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008に従って製造される。3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライドは市場で入手できるか、またはJ. Med. Chem., 1977, 20 (10), 1235-1239に従って製造される。

式(I V)の化合物は公知であり、WO95/18105に開示されているような公知方法に従って製造される。

【0028】

例えば、式：

【化17】

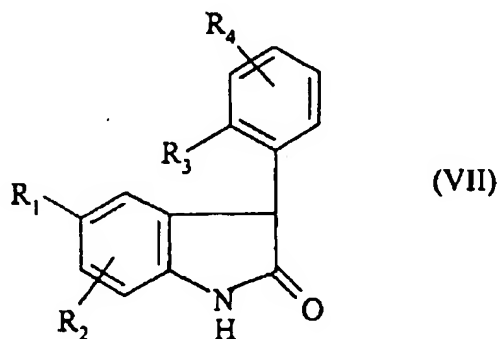


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式(I)の化合物で定義したとおりである]
 の化合物は、ピリジンのような塩基の存在下に、ジクロロメタンのような不活性溶媒中、 0°C ～室温の温度で、チオニルクロライドの作用により、 $\text{Hal} = \text{Cl}$ である式(I V)の化合物に変換される。

【0029】

式(I V)の化合物の製造のもう一つの例によれば、式：

【化18】



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式(I)の化合物で定義したとおりである]

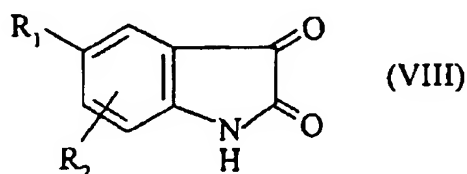
の化合物は、Farm. Zh. (Kiev), 1976, 5, 30-33に記載の方法に従って、臭素のようなハロゲン化剤を用いて、式(I V)の化合物に変換される。

式(V I)の化合物は公知であり、WO 95/18105に開示されているような公知方法に従って製造される。

【0030】

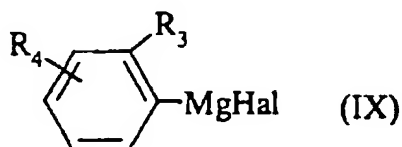
例えば、式(V I)の化合物は、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテルのような不活性溶媒中、0℃から溶媒の沸点の間の温度で、式：

【化19】



[式中、 R_1 および R_2 は式(I)の化合物で定義したとおりである]
の1H-インドール-2,3-ジオン誘導体と、式：

【化20】

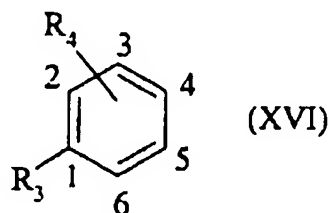


[式中、 R_3 および R_4 は式(I)の化合物で定義したとおりであり、Halはハロゲン原子、好ましくは臭素またはヨウ素を表わす]
の、有機マグネシウム誘導体との反応により製造される。

【0031】

式(V I) (ここで、 R_3 は式(I)の化合物で定義したとおりであり、 R_4 は水素以外であり、フェニルの3-または6-位にある)の化合物は、式：

【化21】



[式中、 R_3 は式(I)の化合物で定義したとおりであり、 R_4 はフェニルの2-または5-位にある]

の化合物と、*n*-ブチルリチウムのようなリチウム誘導体との反応、次いで、このようにして得られるリチウム化された中間体を、式(VIII)の化合物と反応させることによっても製造される。この反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサンまたはこれらの溶媒の混液のような溶媒中、 -70°C ～室温の間の温度で行われる。

【0032】

1H-インドール-2,3-ジオン誘導体(VIII)は、市場で入手できるか、またはTetrahedron Letters, 1998, 39, 7679-7682; Tetrahedron Letters, 1994, 35, 7303-7306; J. Org. Chem., 1977, 42 (8), 1344-1348; J. Org. Chem., 1952, 17, 149-156; J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697-2703, Organic Syntheses, 1925, V, 71-74およびAdvances in Heterocyclic Chemistry, A.R. KatritzkyおよびA.J. Boulton, Academic Press, New York, 1975, 18, 2-58に記載の方法に従って製造される。

【0033】

有機マグネシウム誘導体(IX)は、当該技術分野の当業者に周知の従来法に従って製造される。

式(VI)の化合物は、水素化ナトリウムのような塩基の存在下、および二硫化ジメチルの存在下に、式(VII)の化合物の空気酸化によっても製造され得る。

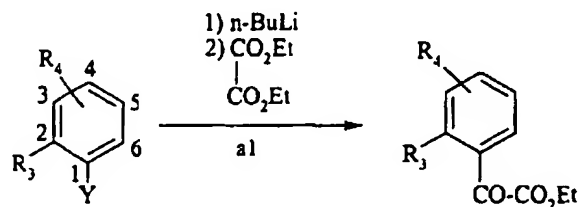
具体的には、式(VI) (ここで、 $R_3 = (\text{C}_1-\text{C}_2)$ アルコキシであり $R_4 = \text{H}$ であるか、あるいはフェニルの3-または6-位にある R_4 と共に $R_3 = R_4 = (\text{C}_1-\text{C}_2)$ アルコキシであり、 R_2 はハロゲン原子以外であり、 R_1 は式(I)の化合物で定義したとおりである)の化合物は、スキーム1に記載の方法に従って製造され

得る。

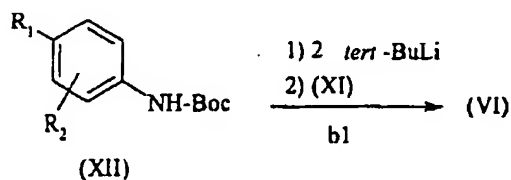
【0034】

スキーム1

【化22】



(X): $R_3 = (\text{C}_1\text{-C}_2)$ アルコキシ, $R_4 = \text{H}$; (XI)
 3-または6-位にある R_4 と共に
 $R_3 = R_4 = (\text{C}_1\text{-C}_2)$ アルコキシ;
 $Y = \text{H}$ または R



スキーム1の工程 a1 において、まず初めに、式(X)の化合物をN,N,N',N'-テトラメチレンジアミンのような塩基の不存在下または存在下に、n-ブチルリチウムのようなリチウム誘導体と反応させ、次いでこのようにして得られるリチウム化された中間体をシュウ酸ジエチルと反応させて、式(XI)の化合物を得る。この反応は、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、 -70°C ～室温の間の温度で行われる。

【0035】

工程 b1 において、まず初めに、式(XII)の化合物をtert-ブチルリチウムのような、2当量のリチウム誘導体と反応させ、次いで得られるリチウム化された中間体を、式(XI)の化合物と反応させて、式(VI)の所期の化合物を得る。この反応は、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、 -70°C ～室温の間の温度で行われる。

式(X)の化合物は、市場で入手できるか、または従来の方法で合成される。

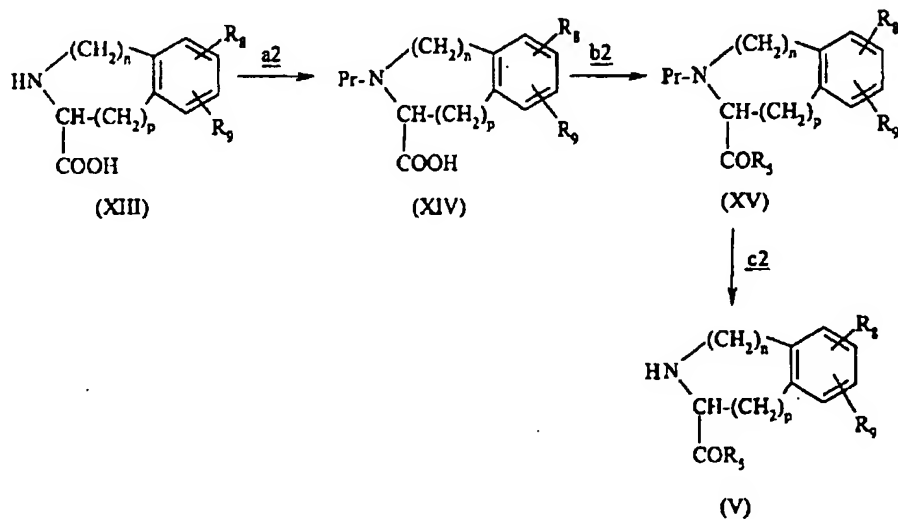
【 0 0 3 6 】

式(V)の化合物は公知であるか、または公知方法に従って製造される。したがって、例えば、式(V) (ここで、R₁はエチルアミノまたはジメチルアミノ基またはアゼチジン-1-イル基を表わす)の化合物は、次のスキーム2 (ここで、PrはN-保護基、とりわけtert-ブトキシカルボニルまたは9-フルオレニルメトキシカルボニルを表わし、n、p、R₂およびR₃は式(I)の化合物で定義したとおりである)に従って製造される。

【 0 0 3 7 】

スキーム 2

【化 2 3】



【0038】

スキーム 2 の工程 a 2 において、式(X I I I)の化合物の窒素原子を、従来の方法に従って保護して、式(X I V)の化合物を得る。式(X I V)の化合物のいくつかは市場で入手できる。

酸(XIV)を、工程 b 2 において、従来のペプチド結合方法に従って、エチルアミン、ジメチルアミンまたはアゼチジンと反応させて、式(XV)の化合物を得る。これを公知の方法に従って工程 c 2 で脱保護して、式(V)の所期の化合物を得る。特に、Prが9-フルオレニルメトキシカルボニル基を表わすとき、脱保護は、Synthetic Communications, 1994, 24 (2), 187-195に記載の方法を用いて行なわれる。

【0039】

式(V) (ここで、R₃は(C₁-C₂)アルコキシを表わす)の化合物は、公知であるか、あるいは例えば、式(XIII)の酸から出発するエステル化反応によるような公知の方法に従って、またはTetrahedron Letters, 1986, 27, 2409-2410; J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 2476-2488; Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 4295-4299; J. Med. Chem., 1994, 37, 3956-3968; J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1977, 596-600; Gazz. Chim. Ital., 1976, 106, 65; Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 312-314; J. Med. Chem., 1983, 26, 1267-1277; J. Org. Chem., 1997, 62, 7679-7689; J. Med. Chem., 1992, 35, 1942-1953; Justus Liebigs Ann. Chem., 1976, 367-382; J. Org. Chem., 1978, 43, 2115-2119; Tetrahedron Letters, 1997, 38, 6977-6980; Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 2431-2436に記載の方法に従って製造される。

【0040】

式(XIII)の酸は、市場で入手できるか、または公知方法に従って製造される。

したがって、例えば：

- 2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸は、J. Med. Chem., 1983, 26, 394-403; Agric. Biol. Chem., 1987, 51, 1833-1838; J. Med. Chem., 1983, 26, 1267-1277; Helv. Chim. Acta, 1962, 45, 638; Helv. Chim. Acta, 1968, 51, 1476に従って製造される。
- 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸は、J. Org. Chem., 1990, 55, 738-741; J. Med. Chem., 1992, 35, 1942-1953に従って製造される；
- イソインドリン-1-カルボン酸は、J. Heterocyclic Chem., 1984, 21, 13

55-1360に従って製造される；

— 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸は、*Synthesis*, 1992, 11, 1157-1160; *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1994, 43, 62-68; *Liebigs Ann./Recueil*, 1997, 3, 533-540; *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 2092-2097; *J. Chem. Soc.*, 1938, 172-175; *J. Chem. Soc.*, 1950, 1534-1537; *Synthesis*, 1990, 550-556; *Heterocycles*, 1992, 34, 757-764; *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 1267-1277に従って製造される；

— 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸は、*J. Med. Chem.*, 1993, 36, 314-319、またはWO 93/12091に従って製造される。

【0041】

光学的に純粋な式(I)の化合物を製造することが望まれるとき、本発明の方法に従って、光学的に純粋な式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させるのが好ましい。

光学的に純粋な式(II)の化合物は、式(IV)のラセミ化合物を、光学的に純粋な式(V)の化合物と反応させ、続いて、従来の方法、例えば結晶化またはクロマトグラフィーによるジアステレオ異性体の混合物の分離により製造される。

あるいは、式(II)の化合物のジアステレオ異性体の混合物を式(III)の化合物と反応させ、このようにして得られる式(I)の化合物のジアステレオ異性体の混合物を分離してもよい。

【0042】

式(I)の化合物、または式(II)、(IV)、(V)もしくは(VI)の中間体化合物の製造工程の何れか一つの間、関連する分子のいずれか一つに存在する、アミン、ヒドロキシまたはカルボキシ基のような、反応性のもしくは敏感な官能基を保護することが、必要であるかまたは望ましいかもしれない。この保護は、*Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie, Plenum Pressから出版、1973、*Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. GreeneおよびP.G.M. Wutts, John Wiley and Sonsから出版、1991、または*Protecting Groups*, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlagに記載の、通常の保護基を用いることにより達せられる。保護基は、その後の適当な工程において、関係している分子

の残余に影響しない、当該技術分野の当業者に公知の方法を用いて、除去され得る。

【0043】

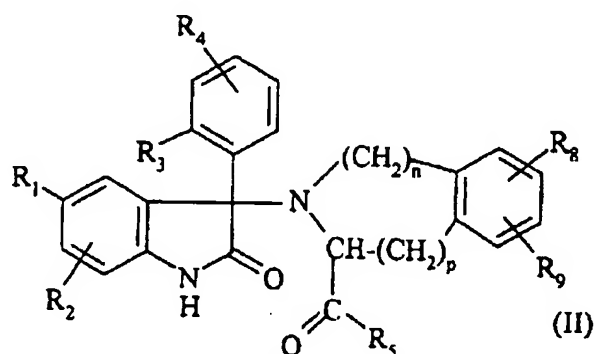
任意に用いられるN-保護基は、例えば、tert-ブトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ベンズヒドリリデンまたはベンジルオキシカルボニル基のような、当該技術分野の当業者に周知の、通常のN-保護基である。

式(I I)の化合物は、新規であり、本発明の一部を形成する。

【0044】

したがって、もう一つの観点によれば、本発明の主題は、光学的に純粋な異性体の形態、またはジアステレオ異性体の混合物の形態、またはラセミ混合物の形態にある、式：

【化24】



[式中、

- n は 0、1 または 2 であり、 p は 0、1 または 2 であり； $n + p$ の和は 1 または 2 に等しく；
- R_1 はハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ；トリフルオロメチル基；またはトリフルオロメトキシ基を表わし；
- R_2 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ；またはトリフルオロメチル基を表わすか；
- そうでなければ、 R_2 はインドール-2-オン環の 6-位にあり、かつ R_1 と R_2

は一緒になって二価のトリメチレン基を表わし；

— R_3 はハロゲン原子；ヒドロキシ； (C_1-C_2) アルキル； (C_1-C_2) アルコキシ；またはトリフルオロメトキシ基を表わし；

— R_4 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_2) アルキル；または (C_1-C_2) アルコキシを表わすか；

— そうでなければ、 R_4 はフェニルの3-位にあり、かつ R_3 および R_4 は一緒になってメチレンジオキシ基を表わし；

— R_5 はエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；アゼチジン-1-イル基；または (C_1-C_2) アルコキシを表わし；

— R_6 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル；または (C_1-C_4) アルコキシを表わし；

— R_7 は水素原子；ハロゲン原子； (C_1-C_4) アルキル；または (C_1-C_4) アルコキシを表わす]

の化合物、およびそれらの無機または有機酸との塩である。

【0045】

式(I I)の化合物の塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩もしくは酢酸塩のような、式(I I)の化合物に適した分離または結晶化を可能にする、無機もしくは有機酸との塩を含む。

上記の式(I)の化合物は、一以上の水素または炭素が、それらの放射性同位元素、例えばトリチウムまたは炭素-14で置換されたものも含む。そのような標識化合物は、受容体リガンドとして、探索、代謝または薬物動態研究において、または生化学的アッセイにおいて有用である。

【0046】

本発明による化合物は、生化学的研究の主題をなした。

アルギニン-バソプレッシン V_{1b} 受容体に対する、本発明による式(I)の化合物の親和性は、Y. De Keyserら、FEBS Letters, 1994, 356, 215-220に記載の方法を用いてイン・ビトロで測定された。この方法は、ラットもしくはヒト V_{1b} 受容体を保持する腺下垂体の膜または細胞組織標本上に存在する V_{1b} 受容体におけ

るトリチル化されたアルギニン-バソプレッシン($[^3\text{H}]\text{-AVP}$)の置換をイン・ビトロで研究することからなる。本発明による化合物のトリチル化されたアルギニン-バソプレッシンの接着に対する50%阻害濃度(IC_{50})は、低くて、 $10^{-6} \sim 10^{-9} \text{M}$ 、より具体的には $10^{-7} \sim 10^{-9} \text{M}$ の範囲にある。

【0047】

アルギニン-バソプレッシン $\text{V}_{1\text{a}}$ 受容体に対する、本発明による式(I)の化合物の親和性は、M. Thibonnierら、J. Biol. Chem., 1994, 269, 3304-3310に記載の方法を用いてイン・ビトロで測定された。この方法は、ラットもしくはヒト $\text{V}_{1\text{a}}$ 受容体を保持する膜または細胞組織標本上に存在する $\text{V}_{1\text{a}}$ 受容体におけるトリチル化されたアルギニン-バソプレッシン($[^3\text{H}]\text{-AVP}$)の置換をイン・ビトロで研究することからなる。式(I)の化合物のいくつかは、 $10^{-6} \sim 10^{-9} \text{M}$ 、より具体的には $10^{-7} \sim 10^{-9} \text{M}$ の範囲にある IC_{50} 値で、アルギニン-バソプレッシン $\text{V}_{1\text{a}}$ 受容体に対する親和性も示す。

【0048】

バソプレッシン V_{2} 受容体に対する、本発明による式(I)の化合物の親和性も研究された(M. Birnbaumerら、Nature (Lond.), 1992, 357, 333-335に記載の方法)。化合物は、 V_{2} 受容体に対して、あるかなしかの親和性を有する。

本発明の化合物は、とりわけ医薬組成物の有効成分であり、その毒性は、薬剤としてのそれらの使用に適合する。

もう一つの観点によれば、本発明は、アルギニン-バソプレッシンおよび/またはその $\text{V}_{1\text{a}}$ 受容体もしくはその $\text{V}_{1\text{b}}$ 受容体およびその V_{2} 受容体の両方に関連している病気の治療用薬剤の製造のための、式(I)の化合物、医薬として許容されるそれらの溶媒和物および/またはそれらの水和物の使用に関する。

【0049】

もう一つの観点によれば、本発明は、心臓血管系、中枢神経系、腎臓系統または胃系統の病気、および小細胞肺癌、肥満、II型糖尿病、インシュリン抵抗性、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、クッシング症候群、またはストレスおよび慢性ストレス症状から生じる病気の治療用薬剤の製造における、式(I)の化合物、医薬的に許容されるそれらの溶媒和物および/またはそれらの

水和物の使用に関する。

【0050】

したがって、本発明による化合物は、ヒトまたは動物において、種々の心臓血管障害、例えば高血圧、肺高血圧症、心不全、心筋梗塞または冠血管痙攣、特に喫煙者におけるレイノー症候群、不安定狭心症およびPTCA（経皮経管冠動脈形成術）、心虚血もしくは止血障害のようなバソプレッシン依存障害；例えば、偏頭痛、脳血管痙攣、脳溢血、脳浮腫、鬱病、不安、ストレス、強迫神経症、パニック発作、精神異常状態または記憶障害のような中枢神経系の障害；腎臓血管痙攣、腎皮質の壊死もしくは腎性尿崩症のような腎臓系統の障害；胃部血管痙攣、肝硬変、潰瘍もしくは嘔吐の病気、例えば、化学療法もしくは乗り物酔いによる吐き気を含む吐き気のような胃系統の障害；あるいは糖尿病性腎障害の治療または予防に用いられ得る。本発明による化合物は、性行動障害の治療においても用いられ得る；女性において、本発明による化合物は月経困難症または早期分娩を治療するために用いられ得る。本発明による化合物は、小細胞肺癌；低ナトリウム血症脳障害；肺症候群；メニエール症候群；緑内障；白内障；肥満；II型糖尿病；アテローム性動脈硬化症；クッシング症候群；インシュリン抵抗性；または高トリグリセリド血症；または術後処置において、とりわけ開腹手術後の治療においても用いられ得る。

【0051】

本発明による化合物は、疲労およびその症候群、ACTH-依存障害、心臓障害、疼痛、胃内容排出の緩和、排便（大腸炎、過敏性腸症候群もしくはクローン病）または酸の分泌の改善、高血糖、免疫抑制、炎症の過程（リウマチ性関節炎および骨関節炎）、複合感染、悪性腫瘍、喘息、乾癬、アレルギー、および拒食症、過食症、気分障害、鬱病、不安、睡眠障害、パニック状態、恐怖症、強迫観念のような種々の神経精神異常、疼痛知覚障害（結合組織炎）、神経変性病（アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン舞踏病）、物質依存、出血性ストレス、筋痙攣または低血糖症のような、ストレスから生じる病気の治療または予防にも用いられ得る。本発明による化合物は、免疫抑制、生殖障害または視床下部-脳下垂体-副腎系の機能不全のような、慢性ストレス症状の治療および予防

にも用いられ得る。

【0052】

本発明による化合物は、神経刺激薬としても用いられ、環境に対する即応力または感情的な反応性の増加を生じ、順応し易くする。

上記の式(I)の化合物、医薬的に許容され得るそれらの溶媒和物および/またはそれらの水和物は、治療されるべき哺乳動物の体重キログラムあたり0.01~100mgの1日投与量、好ましくは0.1~50mg/kgの1日投与量で用いられ得る。ヒトにおいて、投与量は、治療されるべき患者の年齢または処置のタイプ；予防または治療によるが、好ましくは1日当たり0.1~4000mg、より具体的には0.5~1000mgで変化し得る。

【0053】

医薬としてのそれらの使用のために、式(I)の化合物は、一般に投与量単位で投与される。該投与量単位は、好ましくは有効成分が1以上の医薬賦形剤と混合された医薬組成物に製剤化される。

したがって、もう一つの見地によれば、本発明は、式(I)の化合物、医薬的に許容されるその溶媒和物および/またはその水和物の1つを、有効成分として含む医薬組成物に関する。

【0054】

経口、舌下、吸入、皮下、筋肉内、静脈内、経皮、局所または直腸経路による投与用の本発明の医薬組成物において、有効成分は、通常の医薬賦形剤との混合物として、1回量投与形態で、動物またはヒトに投与され得る。適当な1回量投与形態は、錠剤、ゼラチンカプセル、散剤、顆粒および経口溶液または懸濁液、舌下およびバツカル投与形態、エアゾールのような経口による形態、局所投与形態、体内埋植、皮下、筋肉内、静脈内、鼻腔内または眼内投与形態、ならびに直腸内適用形態を含む。

【0055】

固形の組成物が錠剤またはゼラチンカプセルの形態に調製されるとき、医薬賦形剤の混合物は、微粉化されたまたは微粉化されていない有効成分に添加される。その混合物は、例えば乳糖、微結晶性セルロース、澱粉またはリン酸二カルシ

ウムのような希釈剤、例えばポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースのような結合剤、架橋ポリビニルピロリドンまたは架橋カルボキシメチルセルロースのような崩壊剤、シリカまたはタルクのような流動化剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリルトリベヘネートまたはナトリウムステアリルフマレートのような滑沢剤によって構成される。

【0056】

ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80またはポロキサマー188のような湿潤剤または界面活性剤は、製剤に加えられ得る。

錠剤は様々な技術により調製され得る：直接打錠、乾式顆粒化、湿式顆粒化またはホットメルト。

錠剤は裸錠または糖衣(例えばショ糖で)または種々のポリマーもしくはその他適当な物質でコーティングされていてよい。

錠剤は、ポリマー性のマトリックスを調製することにより、または薄膜を形成するときに特殊なポリマーを用いることにより、瞬間、遅延または持続性放出を有していてもよい。

【0057】

ゼラチンカプセルは軟質または硬質であってもよく、瞬間、持続または遅延活性(例えば腸溶性形態により)を有するように薄膜でコーティングされていてよく、コーティングされていなくてもよい。

それらは錠剤用に上記のように調剤された固形製剤だけでなく、液剤または半固形剤も含み得る。

【0058】

シロップ剤またはエリキシル剤の形態の製剤は、甘味料、好ましくはカロリーフリーの甘味料、防腐剤としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベン、調味剤および適当な着色剤と一緒に、有効成分を含み得る。

水分散性散剤または顆粒は、分散剤、湿潤剤もしくはポリビニルピロリドンのような懸濁化剤、および甘味剤または風味増強剤との混合物として、有効成分を含むことができる。

【0059】

直腸投与用には、直腸温度で融解する結合剤、例えばカカオ脂もしくはポリエチレングリコールで調製される坐薬に頼らなければならない。

非経口、鼻腔内または眼内投与用には、医薬的に共存できる分散剤および/または可溶化剤、例えばプロピレングリコールを含む水性懸濁剤、等張食塩水溶液あるいは無菌で注射可能な溶液が使用される。

【0060】

したがって、静脈内経路により注射され得る水溶液を調製するためには、例えばエタノールのようなアルコール、またはポリエチレングリコールもしくはプロピレングリコールのようなグリコールのような共溶媒、およびポリソルベート80もしくはポロキサマー188のような親水性界面活性剤が使用される。筋肉内経路により注射され得る油性溶液を調製するために、有効成分はトリグリセライドまたはグリセリルエステルと共に溶解され得る。

局所投与用には、クリーム、軟膏、ゲル、洗眼液またはスプレーが使用される。

【0061】

経皮投与用には、有効成分がアルコール性溶液であり得る多層状または貯蔵形態のパッチ、またはスプレーが使用される。

吸入による投与用には、例えば、ソルビタントリオレートもしくはオレイン酸およびトリクロロフルオロメタン、ジクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、フロン代替品または生物学的に共存できるその他の噴射ガスを含むエアゾールが使用される；粉末形態にある有効成分を単独でまたは賦形剤との組み合わせで含むシステムも使用される。

【0062】

有効成分は、シクロデキストリン、例えば、 α 、 β もしくは γ -シクロデキストリンまたは2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンとの複合体の形態でも提供され得る。

有効成分は、任意に、1以上の賦形剤もしくは添加剤と共に、マイクロカプセルまたはマイクロスフェアの形態にも製剤化され得る。

長期にわたる治療の場合には、徐放性の形態のうちの体内埋植が使用される。

これらの体内埋植は、油性懸濁液の形態、または等張媒体中におけるマイクロスフェアの懸濁液の形態に調製され得る。

【0063】

式(I)の有効成分は、意図された1日投与量に適した量で各投与量単位に存在する。一般に、各投与量単位は、投与量および供される投与タイプ、例えば錠剤、ゼラチンカプセル剤など、サチエット、プリスター、シロップ剤など、または点滴剤に従って、そのような投与量単位が有効成分を0.1~1000mg、好ましくは0.5~250mg含むように適当に調節され、1日1~4回投与されなければならない。

【0064】

これらの投与量は平均的な状況の例であるが、より多いまたはより少ない投与量が適している特定の場合一つもあり得る；そのような投与量も本発明の一部を成している。通常の習慣に従って、それぞれの患者に適当な投与量は、投与方法および年齢、体重および該患者の応答に従って、医師により決定される。

本発明の組成物は、式(I)の化合物、医薬的に許容されるそれらの溶媒和物および/またはそれらの水和物に加え、上に示した障害または疾病の治療に用いられ得るその他の有効成分を含むことができる。

【0065】

したがって、本発明のもう1つの主題は、いくつかの有効成分を組み合わせて含む医薬組成物であり、そのうちの1つは本発明による化合物である。

したがって、本発明によれば、本発明による化合物を、CRF受容体に対して有効な化合物と組み合わせて含む、医薬組成物が製造され得る。

本発明による化合物は、獣医師の使用のための化合物の製造用にも用いられ得る。

以下の製造例および実施例は、本発明を説明するものであり、本発明を制限するものではない。

【0066】

製造例および実施例において、次の略語が使用される：

エーテル：ジエチルエーテル

イソエーテル: ジイソプロピルエーテル

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

THF: テトラヒドロフラン

DCM: ジクロロメタン

AcOEt: 酢酸エチル

DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン

TFA: トリフルオロ酢酸

Boc: tert-ブトキシカルボニル

Cbz: ベンジルオキシカルボニル

BOP: ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

PyBOP: ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

DCC: 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド

HOBT: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

M.p.: 融点

AT: 室温

B.p.: 沸点

HPLC: 高速液体クロマトグラフィー。

【0067】

プロトン磁気共鳴スペクトル($^1\text{H NMR}$)は、 d_6 -DMSO中、 d_6 -DMSOのピークを基準として用いて、200 MHzで記録する。ケミカルシフト δ は100万分の1(ppm)で表わされる。観測されたシグナルは次のように表わされる: s: シングレット; bs: ブロードシングレット; d: ダブレット; dd: ダブルダブレット; t: トリブレット; q: カルテット; up: 解析できないピーク; m: マルチブレット。

【0068】

製造例

式(IV)の化合物の製造

製造例 1.1

3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $Hal = Cl$

A) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

この化合物は、国際特許公開WO 95/18105号に記載の方法に従って製造される。2-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液を、エーテル35 ml中のマグネシウム16 gおよび1-ブロモ-2-メトキシベンゼン124 gのエーテル(175 ml)溶液から製造する。この溶液を、アルゴン雰囲気下に、予め氷浴中で冷却した、THF 250 ml中の5-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオン30 gの混合物に滴下し、次いで温度がATに上がる間、この混合物を撹拌放置する。ATで1時間撹拌した後、反応混合物をNH₄Clの飽和溶液にゆっくりと注ぎ、THFを真空下に蒸発させる。生じた析出物をろ取り、イソエーテルで洗浄する。所期の物質42 gを得、この物質をそのまま次の工程で用いる。

【0069】

B) 3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

この化合物は、国際特許公開WO 95/18105号に記載の方法に従って製造される。DCM 105 ml中の上記の工程で得られた化合物12.71 gの混合物を0℃に冷却し、ピリジン5.3 mlを加え、次いでチオニルクロライド4.9 mlを加える。30分間撹拌した後、反応混合物に水を加え、DCMを真空下に蒸発させる。生じた析出物をろ取り、3回水洗し、次いで、イソエーテルで3回洗浄して乾燥する。所期の物質13.66 gを得、この物質をそのまま用いる。

【0070】

製造例 1.2

3,5,6-トリクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6Cl$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $Hal = Cl$

A) 5,6-ジクロロ-1H-インドール-2,3-ジオン

この化合物は、J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697-2703に記載の方法に従っ

て、またはJ. Org. Chem., 1952, 17, 149-156に記載の方法に従って製造される。

。

【0071】

B) 5,6-ジクロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

1-ブロモ-2-メトキシベンゼン5.57 gを、数個のヨウ素の結晶を含むエーテル15 ml中のマグネシウム0.72 gの懸濁液に滴下し、還流が始まると還流を維持する。添加の終わりに、混合物を2時間加熱還流する。THF 30 ml中の5,6-ジクロロ-1H-インドール-2,3-ジオン2.7 gの懸濁液を続いて加え、混合物を30分間加熱還流する。ATまで冷却した後、反応混合物を、水/氷/濃HClの混合物に注ぎ、AcOEtで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣を暖かい状態にあるイソエーテル中で粉碎し、生じた析出物をろ取し、エーテルで洗浄する。所期の物質³ gを得る。

【0072】

C) 3,5,6-トリクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 30 ml中の上記の工程で得られた化合物1.5 gの懸濁液を氷浴中冷却し、ピリジン0.56 mlを加え、次いでチオニルクロライド0.5 mlを加える。ATで1間攪拌した後、DCMの添加により反応混合物を希釈する。pHが中性になるまで有機相を水洗し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。所期の物質1.5 gを泡状の形態で得、この物質をそのまま用いる。

【0073】

製造例 1.3

3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): R₁ = Cl ; R₂ = 6CH₃ ; R₃ = OCH₃ ; R₄ = H ; Hal = Cl

A) エチル2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソアセテート

1-ブロモ-2-メトキシベンゼン27 gのエーテル(270 ml)溶液をアルゴン雰囲気下に-70℃に冷却し、n-ブチルリチウムの1.6Mペンタン溶液90 mlを滴下し、次の

で、混合物を45分間攪拌放置する。シュウ酸ジエチル78 mlをすばやく加え、温度がATに上がる間、混合物を攪拌放置する。ATで1時間攪拌後、 NH_4Cl の飽和溶液を反応混合物に加え、沈降による分離を行ない、水相をエーテルで抽出し、合わせた有機相を水洗し、 NaCl の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。過剰のシュウ酸ジエチルを真空蒸留により除去する(2000 Paの下、B.p. = 87℃)。得られた物質を、DCM/ヘキサン混液(50/50、v/v)、次いでDCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。得られた物質を真空蒸留により精製する。所期の物質13 gを得る、3 Paの下、B.p. = 110℃。

【0074】

B) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

a) tert-ブチル4-クロロ-3-メチルフェニルカルバメート

ジオキサン50 ml中の4-クロロ-3-メチルアニリン10 gおよびジ-tert-ブチルジカルボネート15.26 gの混合物を、ATで24時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCM/ヘキサン混液の(50/50、v/v)~(70/30、v/v)の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質5.6 gを得、その物質をそのまま用いる。

【0075】

b) tert-ブチル4-クロロ-3-メチルフェニルカルバメート5 gのエーテル(45 ml)溶液をアルゴン雰囲気下に-70℃に冷却し、tert-ブチルリチウムの1.5Mペンタン溶液30 mlを滴下し、混合物を1時間攪拌放置し、その間に温度は-10℃に上がり、-10℃で1時間45分間攪拌放置する。反応混合物を-70℃に冷却し、工程Aで得られた化合物5 gのTHF (25 ml)溶液を滴下し、混合物を1時間攪拌放置し、その間に温度は-30℃に上がり、次いで終夜攪拌し、その間に温度がATに上がる。 NH_4Cl の飽和溶液を反応混合物に加え、THFを蒸発させ、得られる水相をAcOEtで3回抽出し、有機相を水洗し、 NaCl の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を部分的に蒸発させ、結晶性の物質をろ取する。所期の物質2.6 gを得る。M.p. = 254-256℃。

【0076】

C) 3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 30 ml中の工程Bで得られた化合物1.3 gの混合物を0℃に冷却し、ピリジン 0.5 mlを加え、次いでチオニルクロライド0.763 gを加え、温度がATに上がった後、混合物を2時間攪拌放置する。反応混合物に水およびDCMを加え、沈降により分離した後、有機相を4回水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。所期の物質を泡状の形態で得、この物質をそのまま製造例 3.7で用いる。

【0077】

製造例 1.4

3-プロモ-5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Br}$

この化合物は、国際特許公開WO95/18105号に記載の製造例 2の工程A)、B)およびC)の方法に従って製造される。

【0078】

製造例 1.5

3,5-ジクロロ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{OCH}_3$; $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) エチル 2-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソアセテート

エーテル160 ml中の1,2-ジメトキシベンゼン27.6 gの混合物を-40℃に冷却し、*n*-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液250 mlを滴下し、次いで混合物を24時間攪拌放置し、その間に温度がATに上がる。反応混合物を-20℃に冷却し、シュウ酸ジエチル136 mlをすばやく加え、温度がATに上がる間、混合物を攪拌放置する。ATで30分間攪拌した後、反応混合物を NH_4Cl の飽和溶液に注ぎ、沈降により分離し、水相をエーテルで抽出し、合わせた有機相を2回水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。過剰のシュウ酸ジエチルを真空蒸留により除去する(2400 Paの下、B.p. = 90℃)。得られる粗生成物をヘプタン/イソエーテル混液(90/10、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質25 gを得、この物質をそのまま次の工程で用いる。

【0079】

B) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

a) tert-ブチル4-クロロフェニルカルバメート

ジオキサン60 ml中の4-クロロアニリン12.7 gおよびジ-tert-ブチルジカルボネート22 gの混合物をATで24時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をペンタン中に採取し、生じた析出物をろ取り、乾燥する。所期の物質22.5 gを得る。

【0080】

b) エーテル100 ml中のtert-ブチル4-クロロフェニルカルバメート11.4 gの混合物を乾燥窒素雰囲気下に40℃に冷却し、tert-ブチルリチウムの1.5Mペンタン溶液80 mlを滴下し、混合物を20℃で3時間攪拌放置する。反応混合物を-40℃に冷却し、工程Aで得られた化合物14 gのTHF (50 ml)溶液を1時間にわたり加え、混合物をATで4日間攪拌放置する。反応混合物をNH₄Clの飽和溶液に注ぎ、生じた析出物をろ取して乾燥する。所期の物質10.2 gを得、この物質をそのまま次の工程で用いる。

【0081】

C) 3,5-ジクロロ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

ピリジン1.27 ml、次いで、チオニルクロライド1.2 mlを0℃で、DCM 30 ml中の工程Bで得られた化合物3.35 gの混合物に加え、混合物を2時間攪拌放置する。反応混合物を水洗し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。所期の物質を得、この物質をそのまま製造例 3.9で用いる。

【0082】

製造例 1.6

3,5-ジクロロ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = 4OCH₃; Hal = Cl

A) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イン

ドール-2-オン

2,4-ジメトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液を、THF 10 ml中のマグネシウム2.2 gおよび1-プロモ-2,4-ジメトキシベンゼン18 gのTHF (40 ml)溶液から調製する。この溶液を、THF 50 ml中の5-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオン5 gの混合物に30℃の温度で滴下し、次いで混合物を2時間加熱還流する。反応混合物ATに冷却し、NH₄Clの飽和溶液に注ぎ、AcOEtで抽出し、有機相を水洗し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。暖かい状態にあるイソエーテルから結晶化して、所期の物質7.2 gを得る。

【0083】

B) 3,5-ジクロロ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 80 ml中の上記の工程で得られた化合物3.8 gおよびピリジン1.35 mlの混合物を0℃に冷却し、チオニルクロライド1.22 mlを滴下して、混合物を0℃で30分間攪拌放置する。反応混合物を2回水洗し、Na₂SO₄で乾燥し、真空下に半分まで濃縮し、この溶液をそのまま製造例 3.10で用いる。

【0084】

製造例 1.7

3,5-ジクロロ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ + R₄ = 2,3OCH₂O; Hal = Cl

A) 4-プロモ-1,3-ベンゾジオキソール

この化合物は、Tetrahedron Lett., 1995, 36, 6413-6414に記載の方法に従って製造される。

【0085】

B) 5-クロロ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

1,3-ベンゾジオキソール-4-イルマグネシウムブロマイドの溶液を、THF 10 ml中のマグネシウム0.85 gおよび上記の工程で得られた化合物6.7 gのTHF (40 ml)溶液から調製する。この溶液を40℃より低い温度で、THF 50 ml中の5-クロロ-1H

-インドール-2,3-ジオン3 gの混合物に滴下し、次いで1時間撹拌放置する。反応混合物を NH_4Cl の飽和溶液に注ぎ、 AcOEt で抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。DCMから結晶化して、所期の物質1.12 gを得る。M.p. = 271℃。

【0086】

C) 3,5-ジクロロ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

チオニルクロライド0.3 mlを、DCM 20 ml中の上記の工程で得られた化合物1.1 gおよびピリジン0.4 mlの混合物に25℃より低い温度で加え、混合物を30分間撹拌放置する。反応混合物を2回水洗し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。DCMから結晶化して、所期の物質0.62 gを得る。M.p. = 241℃。

【0087】

製造例 1.8

3-プロモ-5,6-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{Cl}$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Br}$

この化合物は、国際特許公開WO 95/18105号に記載の製造例72の工程A)、B)およびC)に従って製造される。

【0088】

製造例 1.9

3,5-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル)-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{OCH}_3$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) 4-クロロ-3-メトキシアニリン

MeOH 150 mlおよび THF 200 ml中の2-クロロ-5-ニトロアニソール36 gおよびラネー(登録商標)ニッケルの混合物を、パール(Parr)装置中、1.3パールの圧力下、35℃で4時間水素化する。セライト(登録商標)を通して触媒をろ去し、ろ液を真空下に濃縮する。所期の物質28 gを得、この物質をそのまま用いる。

【0089】

B) N-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-DL-2-クロロマンデルアミド

1,2-ジクロロベンゼン128 ml中の上記の工程で得られた化合物28 gおよびDL-2-クロロマンデル酸33.13 gの混合物を、ディーン・スターク装置を用いて生じた水を除去しながら、230℃で4時間加熱する。反応混合物を真空下に部分的に濃縮し、結晶化するまで放置する。生じた結晶性物質をろ取して、イソエーテルで洗浄する。所期の物質40 gを得る。

【0090】

C) 5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

上記の工程で得られた化合物40 gをポリリン酸550 gにすばやく加え、次いで混合物を60℃で8時間加熱し、終夜攪拌放置し、その間に温度はATに戻る。反応混合物に氷水を加え、生じた析出物をろ取し、水で洗浄する。析出物をAcOEt中に採取し、粉碎後に得られた白色の物質をろ取し、イソエーテルで洗浄する。所期の物質17.2 gを得る。M.p. = 243-247℃。

【0091】

D) 5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

60%油中水素化ナトリウム2.56 gを、上記の工程で得られた化合物17.2 gのTHF (220 ml)溶液に、アルゴン雰囲気下に、ATで加える。ガスの発生が止まった後、ジメチルジサルファイド6.85 gを加え、反応混合物中に空気を吹き込み、混合物をATで72時間攪拌放置する。反応混合物に水を加え、THFを真空下に蒸発させ、残った水相をAcOEtで抽出し、有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。得られた生成物をDCMに溶解し、溶媒を部分的に濃縮し、結晶化させ、生じる結晶性物質をろ取する。所期の物質6 gを得る。M.p. = 237-240℃。

【0092】

E) 3,5-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル)-6-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 90 ml中の上記の工程で得られた化合物3 gの懸濁液を氷浴中で冷却し、ピ

リジン1.2 ml、次いでチオニルクロライド0.96 mlを加え、混合物を30分間搅拌放置する。反応混合物をpHが中性になるまで水洗し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に半分濃縮する。所期の物質の溶液を得、この溶液を製造例 3.13で直接用いる。

【0093】

製造例 1.10

3,6-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = 6\text{Cl}$; $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$; $\text{R}_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) 6-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンおよび4-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 320 ml中に塩素8.5 mlを導入し、 -70°C に冷却し、次いでエチル メチルチオアセテート24 mlのDCM (60 ml)溶液を、 -70°C で、20分間にわたり加え、混合物を -70°C で15分間搅拌放置する。引き続き、3-クロロ-4-メチルアニリン52.64 gのDCM (100 ml)溶液を、 -70°C で、30分間にわたり加え、混合物を -70°C で1時間45分間搅拌放置する。最後に、トリエチルアミン41.3 mlを -70°C で加え、混合物を1時間搅拌放置し、その間に温度がATに上がる。反応混合物を250 mlの水で2回洗浄し、有機相を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をエーテル600 mlおよび2N HCl 130 mlの混液中に採取し、混合物をATで72時間搅拌放置する。不溶物をろ別し、ろ液を沈降により分離し、有機相を2回水洗し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM、次いでDCM/AcOEt混液(85/15、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。得られる混合物をDCM、次いでDCM/AcOEt混液(95/5、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフに再度かける。2つの異性体を分離する:

—より極性が低い異性体、それは6-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンであり、1.16 gが得られ、

—より極性が高い異性体、それは4-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンであり、0.72 gが得られる。

【0094】

B) 6-クロロ-5-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン

上記の工程で得られた6-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン1.16 gおよびN-クロロスクシンイミド0.681 gの四塩化炭素100 ml中の混合物を1時間加熱還流する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をTHF 80 mlおよび水20 mlの混液中に採取し、次いで、16時間加熱還流する。THFを真空下に蒸発させ、残った水相をAcOEtで抽出し、有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM、次いでDCM/AcOEt混液(85/15、v/v)までの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ、所期の物質0.793 gを得る。M.p. = 264℃。

【0095】

C) 6-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

2-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液を、エーテル1.5 ml中のマグネシウム0.687 gおよび1-ブロモ-2-メトキシベンゼン5.35 gのエーテル(7.55 ml)溶液から調製する。この溶液を、アルゴン雰囲気下に、予め氷浴中で冷却した、THF 14 ml中の上記の工程で得られた化合物1.4 gの混合物に滴下し、次いで混合物を温度がATに上がる間攪拌放置する。ATで1時間攪拌した後、反応混合物をNH₄Clの飽和溶液にゆっくりと注ぎ、THFを真空下に蒸発させ、AcOEtで抽出を行ない、有機相を水洗し、NaClの飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、AcOEtを真空下に蒸発させる。残渣をDCM、次いでDCM/MeOH混液(98/2、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ、THF/MeOH混液から結晶化して、所期の物質1.6 gを得る。M.p. = 266℃。

【0096】

D) 3,6-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 10 ml中の上記の工程で得られた化合物0.913 gの懸濁液を氷浴中で冷却し、ピリジン0.36 ml、次いでチオニルクロライド0.33 mlを加え、混合物を20分間攪拌放置する。DCM 50 mlを添加して反応混合物を希釈し、有機相を3回水洗し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。所期の物質0.5 gを得る。

【0097】

製造例 1.11

3,4-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV): $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = 4\text{Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) 4-クロロ-5-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン

この化合物は、製造例 1.10の工程Bに記載の方法に従って、四塩化炭素72 ml中の4-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン0.72 gおよびN-クロロスクシンイミド0.422 g、次いでTHF 58 mlおよび水14 mlから調製される。得られる生成物を、DCM、次いでDCM/AcOEt混液(90/10、v/v)までの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質0.5 gを得る。

【0098】

B) 4-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

1-ブロモ-2-メトキシベンゼン5 gのエーテル(7 ml)溶液を、エーテル1.5 ml中のマグネシウム0.638 gの懸濁液に、反応が始まるまで滴下し、次いで滴下を継続すると同時に還流を維持する。滴下終了時に混合物を30℃で20分間加熱する。この溶液を、アルゴン雰囲気下に、予め氷浴中で冷却したTHF 13 ml中の上記の工程で得られた化合物1.3 gの懸濁液に滴下し、次いで混合物を温度がATに上がる間攪拌放置する。ATで1時間後、反応混合物を NH_4Cl の飽和溶液に注ぎ、THFを真空下に蒸発させ、AcOEtで抽出し、有機相を水洗し、 NaCl の飽和溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM、次いでDCM/MeOH混液(98/2、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。THF/MeOH混液から結晶化して、所期の物質0.846 gを得る。M.p. = 262-263℃。

【0099】

C) 3,4-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

DCM 30 ml中の上記の工程で得られた化合物1.5 gの懸濁液を0℃に冷却し、ピリジン0.6 ml、次いでチオニルクロライド0.54 mlを加え、混合物を45分間攪拌

放置する。DCM 15 mlを添加して反応混合物を希釈し、有機相を3回水洗し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。所期の物質1 gを得る。

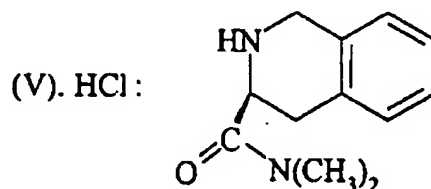
【0100】

式(V)の化合物の製造

製造例 2.1

(3S)-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

【化25】



A) (3S)-N,N-ジメチル-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド

(3S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(市販品) 5 gのDCM (50 ml)溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン5.45 g、次いでBOP 8 gを加える。次いで、ジメチルアミンガスを5分間吹込みにより加え、混合物をATで18時間攪拌放置する。反応混合物を水/DCM混液中に採取し、沈降により分離後、有機相をKHSO₄の5%溶液およびNa₂CO₃の5%溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(70/30、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質4 gを油状の形態で得る。これは結晶化する。

【0101】

B) (3S)-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

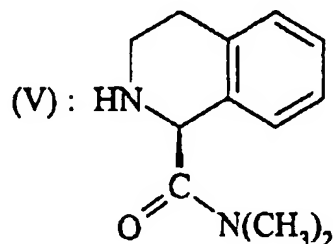
HClの4Nジオキサン溶液50 ml中の上記の工程で得られた化合物4 gの混合物をATで2時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCM/イソエーテル混液中に採取し、生じる析出物をろ取する。所期の物質4.9 gを得る。

【0102】

製造例 2.2

(1S)-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

【化26】



A) (1S)-N,N-ジメチル-2-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

ジイソプロピルエチルアミン1.61 g、BOP 5.53 g、次いでジメチルアミンの5.6Mエタノール溶液5 mlを、(1S)-2-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸（市販品）5 gのDCM（100 ml）溶液に加え、混合物をATで3時間撹拌放置する。反応混合物を水/DCM混液中に採取し、沈降による分離後、有機相をKHSO₄の5%溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液（70/30、v/v）で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質4.5 gを油状の形態で得る。

【0103】

B) (1S)-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド

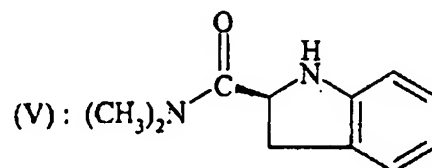
この化合物は、Synthetic Communications, 1994, 24(2), 187-195に記載の方法を用いて製造される。フッ化カリウム4 gおよび18-クラウン-6クラウンエーテル0.4 gを、上記の工程で得られた化合物4.5 gのDMF（50 ml）溶液に、窒素雰囲気下でATに加え、混合物をATで18時間撹拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をエーテル中に採取し、不溶物をろ別し、ろ液を真空下に濃縮する。得られる油をDCM/MeOH混液（80/20、v/v）で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質1.6 gを油状の形態で得る。

【0104】

製造例 2.3

(2S)-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキサミド

【化27】



A) (2S)-N,N-ジメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキサミド

(2S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(市販品) 5 gおよびトリエチルアミン5.8 gのDCM 100 ml中の混合物を氷浴中で冷却し、BOP 8.4 gを加え、混合物を15分時間攪拌放置する。次いで、ジメチルアミンガスを10分間吹き込むことにより加え、混合物をATで3時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をAcOEtで抽出し、有機相を水洗し、Na₂CO₃の5%溶液およびKHSO₄の5%溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(85/15、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質4.1 gを得る。

【0105】

B) (2S)-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキサミド

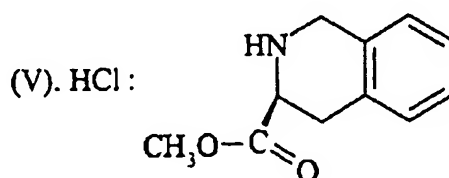
TFA 20 ml中の上記の工程で得られた化合物4 gの混合物を、ATで2時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、pHが9に達するまで残渣をNa₂CO₃の5%溶液中に採取し、エーテルで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。所期の物質2.65 gを得る。

【0106】

製造例 2.4

(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステルの塩酸塩

【化28】



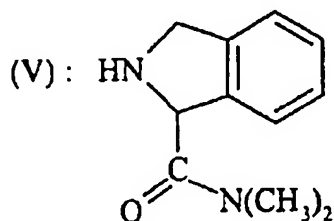
(3S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(市販品) 5 gおよび塩酸のMeOH飽和溶液100 mlの混合物を72時間加熱還流する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をMeOH中に採取し、溶媒を真空下に蒸発させる。所期の物質6 gを得る。

【0107】

製造例 2.5

N,N-ジメチルイソインドリン-1-カルボキサミド

【化29】



A) N,N-ジメチル-2-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)イソインドリン-1-カルボキサミド

DIPEA 1.66 g、次いでBOP 5.73 gを、2-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)イソインドリン-1-カルボン酸(市販品) 5 gのDCM (100 ml)溶液に加え、混合物をATで15分間攪拌放置する。引き続き、ジメチルアミンの5.6M EtOH溶液4.6 mlを加え、混合物をATで30分間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を水中に採取し、DCMで抽出し、有機相をKHSO₄の5%溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(70/30, v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質5 gを得る。

【0108】

B) N,N-ジメチルイソインドリン-1-カルボキサミド

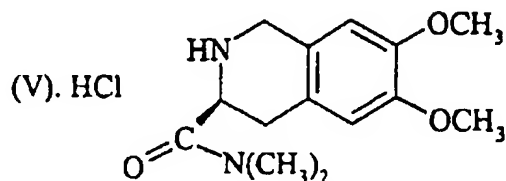
この化合物を、Synthetic Communications, 1994, 24(2), 187-195に記載の方法を用いて製造する。フッ化カリウム4.6 gおよび18-クラウン-6クラウンエーテル1 gを、上記の工程で得られた化合物5 gのDMF (50 ml)溶液に、窒素雰囲気下にATで加え、混合物をATで20時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をエーテル中に採取し、不溶物をろ別し、ろ液を真空下に濃縮する。残渣をDCM/MeOH混液(95/5、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質1.5 gを得る。

【0109】

製造例 2.6

(3S)-N,N-ジメチル-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

【化30】



A) (3S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸

(3S)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸p-トルエンスルホネート(市販品) 10 g、ジ-tert-ブチルジカルボネート5.85 gおよびトリエチルアミン5.17 gのジオキサン100 mlおよび水50 ml中の混合物を18時間攪拌放置する。混合物を真空下に濃縮し、残渣を水中に採取し、水相をエーテルで洗浄し、KHSO₄を添加して水相をpH 3に酸性化し、DCMで抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。所期の物質10 gを油状の形態で得る。

【0110】

B) (3S)-N,N-ジメチル-2-(tert-ブトキシカルボニル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボキサミド

上記の工程で得られた化合物10 gおよびトリエチルアミン8.96 gのDCM (200 ml)

1) 溶液を氷浴中で冷却し、BOP 13 gを加え、混合物を15分間撹拌放置する。次いで、ジメチルアミンガスを5分間吹き込むことにより加え、混合物をATで18時間撹拌放置する。混合物を真空下に濃縮し、残渣をAcOEtで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2CO_3 の5%溶液および KHSO_4 の5%溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(60/40、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。イソエーテルから結晶化して、所期の物質7.6 gを得る。

【0111】

C) (3S)-N,N-ジメチル-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

HClの4Nジオキサン溶液50 ml中の上記の工程で得られた化合物7.6 gの混合物を、ATで3時間撹拌放置する。混合物を真空下に濃縮し、残渣をエーテル中に採取し、生じる析出物をろ取する。所期の物質6.2 gを得る。

【0112】

式(II)の化合物の製造

製造例 3.1

(3S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

製造例 1.1で得られた化合物2 g、製造例 2.1で得られた化合物1.71 gおよびトリエチルアミン1.5 gのTHF 50 ml中の混合物を、ATで48時間撹拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCMで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(50/50、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質3.6 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0113】

製造例 3.2

(1S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 2$; $p = 0$

この化合物は、製造例 3.1に記載の方法に従って、THF 50 ml中の製造例 1.1で得られた化合物2.4 g、製造例 2.2で得られた化合物1.6 gおよびトリエチルアミン1.57 gから製造される。所期の物質2.5 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0114】

製造例 3.3

(2S)-1-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキサミド、左旋性異性体

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 0$; $p = 1$

製造例 1.1で得られた化合物5 g、製造例 2.3で得られた化合物3 gおよびトリエチルアミン1.62 gのTHF 100 mlおよびクロロホルム100 ml中の混合物を、ATで48時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCMで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(50/50、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。ジアステレオ異性体を分離し、より極性が高い化合物を集める。所期の物質2.2 gを泡状の形態で得る。

$\alpha_D^{20} = 515^\circ$ ($c = 0.4$ 、クロロホルム)

【0115】

製造例 3.4

(3S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸のメチルエステル、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = OCH_3$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $n = 1$; $p = 1$

製造例 1.1で得られた化合物1.6 g、製造例 2.4で得られた化合物1.42 gおよびトリエチルアミン1.3 gのTHF 20 mlおよびクロロホルム20 ml中の混合物を、2時間加熱還流する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCMで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM、次いでDCM/AcOEt混液の(99/1、v/v)~(90/10、v/v)の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質2.3 gを、ジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0116】

製造例 3.5

2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルイソインドリン-1-カルボキサミド

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $n = 1$; $p = 0$

製造例 1.1で得られた化合物1.48 g、製造例 2.5で得られた化合物0.91 gおよびトリエチルアミン0.5 gのTHF 50 ml中の混合物を、ATで48時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を水中に採取し、DCMで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。所期の物質2.5 gを泡状の形態で得、この物質をそのまま用いる。

【0117】

製造例 3.6

(3S)-2-[5,6-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6Cl$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = H$; $R_7 = H$; $n = 1$; $p = 1$

トリエチルアミン0.7 gを、製造例 1.2で得られた化合物1.5 gおよび製造例 2.1で得られた化合物(遊離塩基の形態) 1.5 gのTHF (30 ml)溶液に加え、混合物

をATで18時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCMで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(60/40、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質1.4 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0118】

製造例 3.7

(3S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{CH}_3$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

製造例 2.1で得られた化合物(遊離塩基の形態) 1.7 g、次いでトリエチルアミン0.86 gを、製造例 1.3で得られた化合物のTHF (50 ml)溶液に加え、混合物をATで18時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をAcOEtで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(50/50、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質1.5 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0119】

製造例 3.8

(3S)-2-[5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

製造例 1.4で得られた化合物2 g、製造例 2.1で得られた化合物(遊離塩基) 1.25 gおよびトリエチルアミン0.678 gのTHF 50 ml中の混合物を、ATで3時間攪拌放置する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCMで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(80/20、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質1.7 gをジアステ

レオ異性体の混合物の形態で得る。

【0120】

製造例 3.9

(3S)-2-[5-クロロ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = 3\text{OCH}_3$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

トリエチルアミン2.63 gを、製造例 1.5で得られた化合物および製造例 2.1で得られた化合物1.7 gのTHF 50 mlおよびDCM 10 ml中の混合物に加え、混合物をA Tで72時間攪拌放置する。混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCMで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(50/50、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質1.2 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0121】

製造例 3.10

(3S)-2-[5-クロロ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = 4\text{OCH}_3$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

製造例 2.1で得られた化合物(遊離塩基) 3 gおよびトリエチルアミン1.6 gを、製造例 1.6で得られた化合物のDCM溶液に加え、次いで混合物をATで18時間攪拌放置する。DCMを添加して反応混合物を希釈し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(50/50、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質2.8 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0122】

製造例 3.11

(3S)-2-[5-クロロ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 + R_4 = 2,3\text{OCH}_2\text{O}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

製造例 2.1で得られた化合物(遊離塩基) 0.89 g、次いでトリエチルアミン0.52 gを、製造例 1.7で得られた化合物1.5 gのTHF (15 ml)溶液に加え、混合物をATで18時間攪拌放置する。混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCMで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(70/30、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質1.5 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0123】

製造例 3.12

(3S)-2-[5,6-ジクロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{Cl}$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

製造例 1.8で得られた化合物2.66 g、製造例 2.1で得られた化合物(遊離塩基) 2.1 gおよびトリエチルアミン1 gのDCM 100 ml中の混合物を、ATで18時間攪拌放置する。反応混合物を水洗し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(80/20、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質1.1 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0124】

製造例 3.13

(3S)-2-[5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-6-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{OCH}_3$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 =$

H; n = 1; p = 1

製造例 2.1で得られた化合物(遊離塩基) 2.26 gおよびトリエチルアミン1.4 gを製造例 1.9で得られた化合物のDCM溶液に加え、混合物をATで18時間搅拌放置する。DCMで反応混合物を希釈し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(50/50、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質1.3 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0125】

製造例 3.14

(3S)-2-[4-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = 4\text{Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; n = 1; p = 1

製造例 2.1で得られた化合物(遊離塩基) 1.5 gおよびトリエチルアミン1 gを、製造例 1.11で得られた化合物1 gのTHF (50 ml)溶液に加え、混合物を18時間加熱還流する。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をDCMで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(50/50、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質2 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0126】

製造例 3.15

(3S)-2-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-6,7-ジメトキシ-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 6\text{OCH}_3$; $R_7 = 7\text{OCH}_3$; n = 1; p = 1

製造例 1.1で得られた化合物2 g、製造例 2.6で得られた化合物2.92 gおよびトリエチルアミン1.63 gのTHF 100 mlおよびDCM 25 ml中の混合物を、8時間加熱

還流する。混合物を真空下に濃縮し、残渣を水中に採取し、DCMで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をAcOEtで溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。所期の物質3 gをジアステレオ異性体の混合物の形態で得る。

【0127】

実施例 1および2

(3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

60%油中水素化ナトリウム0.123 gを、窒素雰囲気下にてATで、製造例 3.1で得られた化合物1.4 gのDMF (20 ml)溶液に加え、混合物を15分間攪拌放置する。引き続き、2,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロライド0.7 gを加え、混合物をATで3時間攪拌放置する。反応混合物を水に注ぎ、AcOEtで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(90/10、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。ジアステレオ異性体を分離する：
—より極性が低い異性体A：ヘプタンから結晶化する実施例 1の化合物、M.p. = 186°C。

$\alpha_D^{20} = +138^\circ$ (c = 0.6、クロロホルム)

—より極性が高い異性体B：ヘプタンから結晶化する実施例 2の化合物で、0.84 gが得られる。M.p. = 160°C。

$\alpha_D^{20} = 263^\circ$ (c = 0.22、クロロホルム)

$^1\text{H NMR}$: d_6 -DMSO: δ (ppm): 2.4: bs: 6H; 2.9: mt: 2H; 3.1: s: 3H; 3.6および3.8: 2bs: 6H; 3.5および3.8: 2mt: 2H; 3.7: d: 1H; 6.5: s: 1H; 6.7: dd: 1H; 6.8~7.1: m: 7H; 7.3: mt: 1H; 7.4: dd: 1H; 7.6: d: 1H; 7.8: d: 1H; 8.0: d: 1H

【0128】

実施例 3

(1S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 2$; $p = 0$

60%油中水素化ナトリウム0.225 gを、窒素雰囲気下にATで、製造例 3.2で得られた化合物2.5 gのDMF (20 ml)溶液に加え、混合物を30分間攪拌放置する。引き続き、2,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロライド1.25 gを加え、混合物を1時間攪拌放置する。反応混合物を水に注ぎ、AcOEtで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(90/10、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。ジアステレオ異性体が分離され、より極性が高い化合物を集める。イソエーテルから結晶化して、所期の物質1.2 gを得る。M.p. = 263℃。

$\alpha_D^{20} = 262^\circ$ ($c = 0.4$, クロロホルム)

$^1\text{H NMR}$: d_6 -DMSO: δ (ppm): 2.0~3.0: m+s: 8H; 3.2~4.2: mt+s: 11H; 5.2および5.4: 2s: 1H; 6.4~8.0: mt: 14H

【0129】

実施例 4

(2S)-1-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 0$; $p = 1$

60%油中水素化ナトリウム0.066 gを、窒素雰囲気下にATで、製造例 3.3で得られた化合物0.7 gのDMF (20 ml)溶液に加え、混合物を15分間攪拌放置する。引き続き、2,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロライド0.36 gを加え、混合物をATで2時間攪拌放置する。反応混合物を水に注ぎ、AcOEtで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(70/30、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。エーテルから結晶化して

、所期の物質0.58 gを得る。M.p. = 167℃。

$\alpha_D^{20} = 305^\circ$ (c = 0.18、クロロホルム)

$^1\text{H NMR}$: d_6 -DMSO: δ (ppm): 2.4および2.7: 2s: 6H; 2.6および3.6: 2mt: 2H;
3.1: s: 3H; 3.8: 2s: 6H; 5.2: dd: 1H; 6.4: d: 1H; 6.5: t: 1H; 6.5~7.6:
m: 10H; 7.8: d: 1H; 8.0: d: 1H

【0130】

実施例 5

(3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸のメチルエステル、左旋性異性体

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{OCH}_3$; $R_6 = 2\text{OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

60%油中水素化ナトリウム0.208 gを、製造例 3.4で得られた化合物2.3 gのDMF (20 ml)溶液に、窒素雰囲気下にATに加え、混合物を15分間攪拌放置する。引き続き、2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド1.17 gを加え、混合物をATで2時間攪拌放置する。反応混合物を水に注ぎ、AcOEtで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/ヘキサン混液(70/30、v/v)、次いでDCM/AcOEt混液(95/5、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。ジアステレオ異性体を分離し、より極性が高い化合物を集める。ヘキサンから結晶化して、所期の物質1.1 gを得る。M.p. = 170℃。

$\alpha_D^{20} = 220^\circ$ (c = 0.2、クロロホルム)

$^1\text{H NMR}$: d_6 -DMSO: δ (ppm): 2.8~4.4: m: 17H; 6.0~7.0: m: 9H; 7.2: t: 1H;
7.4: dd: 1H; 7.6: d: 1H; 7.8: d: 1H; 8.0: d: 1H

【0131】

実施例 6

2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルイソインドリン-1-カルボキサミド

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{OCH}_3$; R_7

$= \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 0$

60%油中水素化ナトリウム0.227 gを、製造例 3.5で得られた化合物2.5 gのDMF (20 ml)溶液に、窒素雰囲気下にATで加え、混合物をATで15分間攪拌放置する。引き続き、2,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロライド1.27 gを加え、混合物をATで30分間攪拌放置する。反応混合物を水に注ぎ、AcOEtで抽出し、有機相を水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(90/10、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。2組の鏡像体を分離し、より極性が高い鏡像体の混合物を集める。イソエーテル/ヘキサン混液から結晶化して、所期の物質0.81 gを得る。M.p. = 168℃。

^1H NMR: d_6 -DMSO: δ (ppm): 2.6: s: 6H; 3.3: s: 3H; 3.7: s: 3H; 3.8: s: 3H; 3.9および4.2: 2dd: 2H; 5.9: d: 1H; 6.5: dd: 1H; 6.6: d: 1H; 6.9: mt: 2H; 7.1: mt: 2H; 7.2: t: 1H; 7.3: dd: 1H; 7.4: d: 1H; 7.8: 2d: 2H

【0132】

実施例 7

(3S)-2-[5,6-ジクロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホンイル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

60%油中水素化ナトリウム0.111 gを、製造例 3.6で得られた化合物1.35 gのDMF (10 ml)溶液に、窒素雰囲気下にATで加え、混合物を15分間攪拌放置する。引き続き、2,4-ジメトキシベンゼンスルホンクロライド0.624 gを加え、混合物をATで2時間攪拌放置する。反応混合物を水に注ぎ、AcOEtで抽出し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下に蒸発させる。残渣をDCM/AcOEt混液(90/10、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかける。ジアステレオ異性体を分離し、より極性が高い化合物を集める。ヘプタンから結晶化して、所期の物質0.8 gを得る。M.p. = 155℃。

$\alpha_D^{20} = 221^\circ$ ($c = 0.23$, クロロホルム)

^1H NMR: d_6 -DMSO: δ (ppm): 2.0~2.6: 2bs: 8H; 2.8: bs: 3H; 3.0~5.0: m:

9H; 6.0~7.2: m; 10H; 7.4: d; 1H; 8.0: mt; 2H

【0133】

実施例 8

(3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6CH_3$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = 2OCH_3$; $R_7 = OCH_3$; $R_8 = H$; $R_9 = H$; $n = 1$; $p = 1$

この化合物は、実施例 1 に記載の方法に従って、DMF 15 ml 中の製造例 3.7 で得られた化合物 1.4 g、60% 油中水素化ナトリウム 0.123 g および 2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド 0.7 g から製造される。DCM/AcOEt 混液 (90/10、v/v) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー後に、ジアステレオ異性体を分離し、より極性が高い化合物を集める。ヘキサンから結晶化して、所期の物質を 0.88 g 得る。M.p. = 160°C。

$\alpha_D^{20} = 227^\circ$ ($c = 0.18$ 、クロロホルム)

1H NMR: δ -DMSO: δ (ppm): 2.2~2.8: m; 11H; 3.6: s; 3H; 3.8: d; 2H; 4.4: bs; 1H; 6.5~7.4: mt; 9H; 7.6: dd; 1H; 10.2: 2s; 1H

【0134】

実施例 9

(3S)-2-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-6,7-ジメトキシ-N,N-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体

(I): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 = OCH_3$; $R_4 = H$; $R_5 = N(CH_3)_2$; $R_6 = 2OCH_3$; $R_7 = OCH_3$; $R_8 = 6OCH_3$; $R_9 = 7OCH_3$; $n = 1$; $p = 1$

この化合物は、実施例 1 に記載の方法に従って、DMF 20 ml 中の製造例 3.15 で得られた化合物 3 g、60% 油中水素化ナトリウム 0.235 g および 2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド 1.32 g から製造される。DCM/AcOEt 混液 (85/15、v/v) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーの後に、ジアステレオ異性体を分離し、より極性が高い化合物を集める。エーテルから結晶化して、所期の物質 0.64

9を得る。M.p. = 157℃。

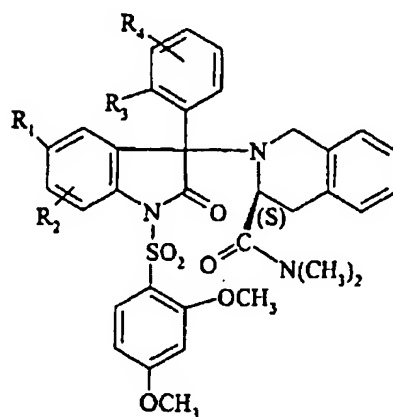
$\alpha_D^{20} = 253^\circ$ (c = 0.18、クロロホルム)

【0135】

上記の実施例に記載の方法に従って製造を行なうことにより、以下の表1にまとめられた本発明による化合物を、製造例3に記載の式(II)の化合物および2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライドから製造する：

【0136】

【化31】



(I) : $R_3 = H$; $R_4 = H$;
 $n = 1$; $p = 1$.

【0137】

【表1】

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	M. p. (°C) ; 結晶化溶媒 ; α_D^{20} (クロロホルム)
10 (a)	Cl	H	Cl	H	155 ヘプタン -254° (c = 0.18)
11 (b)	Cl	H	OCH ₃	3-OCH ₃	215 イソエーテル -275° (c = 0.14)
12 (c)	Cl	H	OCH ₃	4-OCH ₃	145 ヘプタン/エーテル -252° (c = 0.3)
13 (d)	Cl	H	2,3-O-CH ₂ -O-		160 ヘキサン -233° (c = 0.25)
14 (e)	Cl	6-Cl	Cl	H	234 ヘプタン/イソエーテル -334° (c = 0.22)
15 (f)	Cl	6-OCH ₃	Cl	H	178 ヘプタン -323° (c = 0.19)
16 (g)	CH ₃	4-Cl	OCH ₃	H	146 イソエーテル -282° (c = 0.28)

【0138】

(a) 製造例 3.8で得られた化合物から実施例 1に記載の方法に従って製造された化合物。反応生成物を、DCM/AcOEt混液(94/6、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ、より極性が高い化合物を集める。

(b) 製造例 3.9で得られた化合物から実施例 1に記載の方法に従って製造された化合物。反応生成物を、DCM/AcOEt混液(90/10、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ、より極性が高い化合物を集める。

(c) 製造例 3.10で得られた化合物から実施例 1に記載の方法に従って製造された化合物。反応生成物を、DCM/AcOEt混液(85/15、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ、より極性が高い化合物を集める。

(d) 製造例 3.11で得られた化合物から実施例 1に記載の方法に従って製造された化合物。反応生成物を、DCM/AcOEt混液(93/7、v/v)で溶出するシリカゲルクロ

マトグラフにかけ、より極性が高い化合物を集める。

(e) 製造例 3.12で得られた化合物から実施例 1に記載の方法に従って製造された化合物。反応生成物を、DCM/AcOEt混液(90/10、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ、より極性が高い化合物を集める。

(f) 製造例 3.13で得られた化合物から実施例 1に記載の方法に従って製造された化合物。反応生成物を、DCM/AcOEt混液(90/10、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ、より極性が高い化合物を集める。

(g) 製造例 3.14で得られた化合物から実施例 1に記載の方法に従って製造された化合物。反応生成物を、DCM/AcOEt混液(85/15、v/v)で溶出するシリカゲルクロマトグラフにかけ、より極性が高い化合物を集める。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/04 A61K31/404 A61P43/00 C07D209/42 C07D403/04 C07D405/14		International Application No. PCT/FR 01/00509
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. RELEVANT DOCUMENTS Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WD 95 18105 A (SANOFI) 6 July 1995 (1995-07-06) cited in the application claims	1,9-11
A	EP 0 526 348 A (ELF SANOFI) 3 February 1993 (1993-02-03) page 14; tables 2,4-6	1,9-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document(s) published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 August 2001		Date of mailing of the international search report 22/08/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5010 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Van Blijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 01/00509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9518105 A	06-07-1995	FR 2714378 A	30-06-1995
		EP 0687251 A	20-12-1995
		JP 8507092 T	30-07-1996
		US 5594023 A	14-01-1997
		US 5773612 A	30-06-1998
EP 526348 A	03-02-1993	FR 2679903 A	05-02-1993
		AT 163289 T	15-03-1998
		AU 691223 B	14-05-1998
		AU 1154195 A	04-05-1995
		AU 658664 B	27-04-1995
		AU 2475892 A	02-03-1993
		BR 9205336 A	16-11-1993
		CA 2093221 A,C	03-02-1993
		CA 2206776 A	03-02-1993
		CZ 9300682 A	19-01-1994
		DE 69224450 D	26-03-1998
		DE 69224450 T	30-07-1998
		DK 526348 T	23-11-1998
		ES 2117038 T	01-08-1998
		FI 931476 A	01-04-1993
		FI 980175 A	27-01-1998
		WO 9303013 A	18-02-1993
		HK 1008741 A	14-05-1999
		HU 68927 A	28-08-1995
		HU 9500474 A	30-10-1995
		IL 102703 A	18-03-1997
		IL 117592 A	11-04-1999
		JP 2633085 B	23-07-1997
		JP 6501960 T	03-03-1994
		LT 114 A,B	15-06-1994
		LV 10091 A,B	10-05-1994
		MX 9204487 A	01-02-1993
		NO 180047 B	28-10-1996
		NZ 243795 A	27-04-1995
		RU 2104268 C	10-02-1998
		SG 47501 A	17-04-1998
		SK 42693 A	05-10-1993
		US 5397801 A	14-03-1995
		US 5481005 A	02-01-1996
		US 5578633 A	26-11-1996
		US 5338755 A	16-08-1994
		ZA 9205781 A	02-03-1993

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	タームコード (参考)
A 6 1 P	9/00	A 6 1 P	9/00
	9/04		9/04
	9/10		9/10
	1 0 1		1 0 1
	9/12		9/12
	13/12		13/12
	15/00		15/00
	25/06		25/06
	25/24		25/24
	25/28		25/28
	27/02		27/02
	27/12		27/12
	35/00		35/00

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, G M, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, B Z, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, J P, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ワノン, ジャン

フランス、エフ-34000 モンペリエ、ル
ハミュー デュ ラ ラウツ、リュ デ
ギャラクシ、90

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC15 DD06 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13
GA07 MA04 MA23 MA37 MA52
MA55 MA66 NA14 ZA02 ZA05
ZA08 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36
ZA42 ZA45 ZA70 ZA75 ZA81
ZB26 ZC35